

DE L'INTERET DE L'ASSOCIATION CHLORPROTIXENE - DEXTROMORAMIDE COMME AGENT DE NEUROLEPTANALGESIE EN CHIRURGIE ABDOMINALE

(A PROPOS DE CENT OBSERVATIONS)

Travail du Département d'Anesthésie
des hôpitaux de St-Etienne (Dr VIGNON)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 3 MAI 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DURAND Suzanne

Née le 12 Mai 1936 à St-HIPPOLYTE (Cantal)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1963

DE L'INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION
CHLORPROTIXÈNE-DEXTROMORAMIDE
COMME AGENT DE NEUROLEPTANALGÉSIE
EN CHIRURGIE ABDOMINALE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire	MM. J. LÉPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	M. LEVRAT
Assesseur	L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND
MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET

PROFESSEURS

Physiologie A	MM. HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique médicale B.....	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires.....	FROMENT
Clinique médicale C.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Clinique chirurgicale A.....	MALLET-GUY
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail	BOURRET
Clinique médicale A.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge.....	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Clinique chirurgicale C.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmaceutique	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS
Clinique de pneumo-physiologie.....	BRUN
Clinique traumatologique des membres.....	J. CREYSSEL
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique.....	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale.....	P. GIRARD
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	M. GIRARD
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires.....	GALY
Histologie et embryologie	XXX
Radiologie	PAPILLON
Clinique des maladies infectieuses	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale	GONIN
Bactériologie	MONNET
Physiologie et pathologie obstétricales	BANSILLON
Physiologie B	CHATONNET
Clinique des maladies endocrinologiques	GUINET
Clinique de Chirurgie orthopédique	TRILLAT
Clinique de Stomatologie	FREIDEL
Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles	J. MARION
Matière médicale et législation pharmaceutique	DORCHE
Histologie et Embryologie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine.....	MM. BERGER
Physiologie	J.-F. CIER
Bactériologie	A. BERTOYE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN
Pharmacie chimique et Pharmacologie	A. CIER
Chimie organique et Toxicologie	PERROT

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Médecine

Anatomie pathologique.....	MM. FEROLDI
Chimie biologique et médicale	R. CREYSSEL
Anatomie	DUROUX
Thérapeutique	BRETTE
Histologie	DUMONT
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie et Embryologie	GARIN
Physique	MORET
Anatomie	A. BOUCHET
Anatomie pathologique	M. TOMMASI
Hygiène	G. RIFFAT
Pathologie expérimentale	M. JOUVET
Hématologie	J. FAVRE-GILLY

Pharmacie

Botanique et cryptogamie	L. ODDOUX
Chimie analytique	R. MALLEIN
Chimie biologique	J. GRAS
Physique	J.-O. PEYRIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chargés d'enseignement

Médecine générale	M. PONT	Médecine Légale	COLIN
Médecine générale	G. VIGNON	Médecine du Travail	TOLOT
Médecine générale	L. REVOL	Neuro-psychiatrie	J. GUYOTAT
Médecine générale	PLAUCHU	Neuro-psychiatrie	B. SCHOTT
Médecine générale	TRAEGER	Obstétrique	DUMONT
Chirurgie générale	P. MARION	Ophtalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	MICHAUD	Urologie	L. DURAND
Chirurgie générale	JACQUET de BRACQUE	Médecine générale	A. GARDE
Chirurgie générale	J. SAUTOT	Médecine générale	A. PERRIN
Chirurgie générale	G. GUILLEMIN	Médecine générale	F. LARBRE
Chirurgie générale	BURTHIAULT	Médecine générale	R. MORNEX
Obstétrique	GIGNOUX	Médecine générale	J. NORMAND
Oto-rhino-laryngologie	R. FRANÇOIS	Chirurgie générale	G. MARET
Pédiatrie	M. DEVIC	Chirurgie générale	J. DESCOTES
Médecine générale	DESPIERRES	Electro-radiologie	J.-L. CHASSARD
Médecine générale	De MOTRIGUES	Neuro-chirurgie	G. ALLEGRE
Chirurgie générale	FRANCILLON	Ophtalmologie	R. HUGONNIER
Chirurgie générale	SAUBIER	Orthopédie	R. FAYSSE
Dermatologie et Syphiligraphie	COLOMB	Oto-rhino-laryngologie	J. GAILLARD
		Pneumo-phthisiologie	J.-C. KALB

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J. CREYSSEL, Président ; LECUIRE, DURoux, SCHNEPP, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1963 — N° 71

DE L'INTERET DE L'ASSOCIATION CHLORPROTIXENE - DEXTROMORAMIDE COMME AGENT DE NEUROLEPTANALGESIE EN CHIRURGIE ABDOMINALE

(A PROPOS DE CENT OBSERVATIONS)

Travail du Département d'Anesthésie
des hôpitaux de St-Etienne (Dr VIGNON)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 3 MAI 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DURAND Suzanne

Née le 12 Mai 1936 à St-HIPPOLYTE (Cantal)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1963



Je dédie ce travail

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE

Sa vie a été entièrement consacrée au bonheur des siens. Sa compréhension et sa bonté resteront gravées dans ma mémoire; j'aurais aimé lui offrir ce travail.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Ils m'ont donné l'exemple de leur travail, de leur droiture et de leur dévouement. Ils m'ont guidée avec une immense tendresse, tout au long de mes études; je voudrais leur dire ici l'amour que je leur porte ainsi que toute ma reconnaissance.

A MON MARI

Il a participé à l'élaboration de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de tout mon amour.

A MON BEAU-PÈRE

J'ai été touchée par son accueil, qu'il soit assuré de ma respectueuse affection.

A MA SŒUR

Dont la fraternelle amitié me sera toujours précieuse.

A TOUS MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur J. CREYSSEL

Nous avons commencé nos études médicales comme stagiaire dans son Service. Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury. Nous lui sommes infiniment reconnaissant de l'accueil si bienveillant qu'il nous a réservé. Nous tenons à l'assurer de notre respectueuse gratitude.

° A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé LECUIRE

Il a accepté d'être de nos juges, nous l'en remercions. Nous tenons à l'assurer de notre reconnaissance pour son accueil bienveillant.

Monsieur le Professeur Agrégé DUROUX

Nous lui sommes reconnaissant de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être de nos juges. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé SCHNEPP

• Il a bien voulu siéger parmi nos juges. Qu'il soit assuré de nos remerciements.

Aux Docteurs CORAJOD, BEYLOT, MELEY

Ils nous ont permis d'utiliser les observations
de leurs services. Nous tenons à leur exprimer ici
toute notre gratitude.

Au Docteur R. DELEUZE

Anesthésiologiste des Hôpitaux de Lyon

Tout au long de nos études d'anesthésiologie, nous avons pu apprécier ses nombreuses qualités, la richesse et l'étendue de ses connaissances, la clarté de son enseignement, ainsi que sa grande bienveillance.

Il nous a toujours aimablement guidé de ses conseils dans l'élaboration de ce travail.

Nous tenons à l'assurer de notre gratitude.

Au Docteur H. VIGNON

Anesthésiologiste des Hôpitaux de Saint-Etienne

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a aidé tout au long de ce travail de ses conseils bienveillants, nous l'en remercions. Les quatre semestres passés à son contact nous ont permis de bénéficier de son enseignement tant théorique que pratique. Nous avons apprécié la rigueur de son jugement, l'enthousiasme et la méthode qui guident son travail. Qu'il trouve ici l'expression de toute notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat de Lyon

Monsieur le Professeur Agrégé DESJACQUES

Monsieur le Docteur OLLAGNIER

Monsieur le Professeur CIBERT

Monsieur le Professeur THIERS

Monsieur le Professeur BERNHEIM

Monsieur le Professeur GUINET

Internat de Saint-Etienne

Monsieur le Docteur J. BÉRARD

Monsieur le Docteur F. GEREST

Monsieur le Docteur H. VIGNON

Monsieur le Docteur F. POTTON

A nos conférienciers d'externat et d'internat

A nos camarades de l'externat de Lyon

A nos amis de l'internat de Saint-Etienne

Aux Laboratoires DÉLALANDE et ROCHE

qui ont mis aimablement à notre disposition
leur bibliographie. Nous les en remercions.

INTRODUCTION

Le but de l'anesthésie est d'assurer au malade et au chirurgien le plus de confort possible au cours de l'intervention.

Les moyens se sont sans cesse perfectionnés surtout grâce aux données de la pharmacologie et de la physiologie.

Actuellement l'anesthésie vise à être le moins toxique possible pour permettre de meilleurs résultats post-opératoires, des interventions plus importantes, et aussi pour qu'un plus grand nombre de malades et en particulier les plus tarés et les plus âgés puissent bénéficier d'une intervention.

Ce souci d'inocuité a été à l'origine de l'idée de substitution à un anesthésique puissant et unique l'association de différents corps possédant des actions multiples et agissant à des stades différents de la perception et de la transmission de la douleur. C'est ainsi qu'il nous a été donné d'utiliser l'association R040403 R875 dont l'excellence des résultats nous a paru digne d'intérêt.

Pour cela nous avons suivi cent observations pratiquées en vue d'interventions abdominales majeures, leur déroulement per-opératoire et leurs manifestations post-opératoires précoces.

Dans un premier chapitre, nous rappellerons brièvement l'histoire en essayant de donner une définition aussi précise que possible des différents termes.

Le second chapitre sera consacré à l'étude pharmacologique du R875, du R040403 et de leur association qui s'avère posséder des propriétés pharmacologiques qui lui sont propres.

Enfin dans le troisième chapitre nous présenterons les observations réalisées dans les Services de chirurgie de l'Hôpital de Bellevue à Saint-Etienne — Service des docteurs Corajod Meley et Beylot. Nous les envisagerons sous l'angle per et post-opératoire.



CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

ESSAIS DE DÉFINITION

La neuroleptanalgésie fut envisagée d'abord en 1951 par LABORIT sous le nom d'anesthésie potentialisée ; il en donnait alors la définition suivante : « elle consiste à placer l'organisme anesthésié, au moyen d'agents pharmacodynamiques qui ne possèdent pas ou peu de propriétés anesthésiques par eux-mêmes, dans des conditions telles que, des anesthésiques peu puissants, utilisés à des doses incapables, généralement à amener la narcose à la profondeur exigée, soient capables d'assurer alors une anesthésie constamment efficace ». On utilisa alors d'abord par voie intra-musculaire, ensuite par voie intra-veineuse, la péthidine, la diéthazine, ou la prométhazine.

Depuis l'introduction des curares, on pratiquait déjà une neuroplégie en utilisant les propriétés ganglioplégiques de la d-tubocurarine en particulier.

Quoiqu'il en soit, c'est de l'idée de LABORIT que naquirent les cocktails lytiques, dont chaque drogue intervient à un étage différent du système nerveux central ou autonome. Cette méthode ne fut employée au début que pour faciliter l'anesthésie, mais peu à peu, l'augmentation des doses et la multiplication des drogues conduisirent LABORIT et HUGUENARD à décrire la neuroplégie dont ils varièrent les composantes. C'est en 1957, par l'association d'un analgésique de synthèse très puissant, le Dextromoramide à un narcotique que fut créée la narco-analgésie qui soulignait l'importance de la composante analgésique.

Du CAILLAR et ses Collaborateurs préconisèrent alors l'ataralgésie, associant l'ataraxie obtenue par un neuroleptique à une analgésie. Ils proposaient ainsi l'association du Dextromioramide à la Lévipromazine, voisin de la chlorpromazine.

MUNDELEER et De CASTRO remplacèrent alors le terme d'ataralgésie par celui de neuroleptanalgésie.

Tous les analgésiques furent utilisés : dérivés de la morphine, procaïne, péthidine, pectinate de dihydrone, phénopéridine ou R 1406, mais la puissance du R 875 l'a mis à la première place des analgésiques.

Quant aux neuroplégiques, ils sont extrêmement variés, on utilise tous les dérivés des neuroplégiques phénothiazines, chlorpromazine, acépromazine, alimézazine, mais le prothipendyl, la procaïne, l'hydergine sont aussi très fréquemment employés.

Parmi eux, le chlorprotixène ou Ro 40-403 occupe une place de choix et semble être un des meilleurs neuroleptiques. Du CAILLARD et son école en ont d'ailleurs largement montré tous les avantages. Quoiqu'il en soit, il est bien démontré qu'à fortes doses, les neuroplégiques sont doués de propriétés analgésiques et inversement, les analgésiques possèdent à forte dose des propriétés neuroleptiques. Mais ces propriétés ne peuvent pas être utilisées car il faudrait employer des doses trop fortes, donc toxiques.

De toute façon, il est très important de préciser la signification exacte des différents termes. Les définitions en ont été précisées par CHOPIN, DELEUZE, REGENT et VIGNON.

Tout d'abord il faut préciser que l'anesthésie générale est composée de nombreux éléments :

- la narcose, pouvant être remplacée par l'ataraxie,
- l'analgésie,
- le relâchement musculaire, d'ailleurs facultatif,
- la protection neurovégétative.

La narcose consiste en la suppression médicamenteuse de l'algognosie et de la discrimination des sensations douloureuses. Ce phénomène est donc de localisation thalamo-corticale.

Ataraxie signifie étymologiquement : absence de troubles de l'âme. C'est un état de relaxation et de calme central avec apaisement et perte de l'anxiété. Le sujet ne dort pas, mais est indifférent, perçoit la douleur, sans la trouver désagréable.

Pour obtenir cet effet, il semble qu'il faille agir sur la substance réticulée du tronc cérébral. Ce sont les ganglioplégiques et les neuroleptiques à faible dose qui entraînent l'état d'ataraxie.

La neuroplégie est définie par HUGUENARD comme une paralysie brutale du système nerveux central. « Est réputée neuroplégique, toute substance ayant une fonction étendue sur les fonctions nerveuses centrales et périphériques, en pratique, les différents effets d'une telle drogue s'exercent sur la substance réticulée du tronc cérébral et masquent toutes les autres. »

La neuroplégie cherche à établir une protection par la mise au repos du système régulateur dans son ensemble, elle permet une repolarisation membranaire évitant la dépolarisation entraînée par l'agression traumatique.

L'analgésie est l'état caractérisé par l'abolition de la douleur consciente et inconsciente au moyen d'une drogue. Les analgésiques sont des substances à action essentiellement thalamique qui élèvent le seuil de la douleur.

La neuroleptanalgésie est une technique anesthésiologique où la protection neuro-végétative et l'analgésie sont les facteurs principaux auxquels on a tout loisir d'ajouter narcose et atonie musculaire.

Neuroleptanalgésie est synonyme de anesthésie sans sommeil de MUNDELEER et De CASTRO, d'anesthésie vigile de DELIGNE et d'ataralgésie de Du CAILLAR.

CHAPITRE II

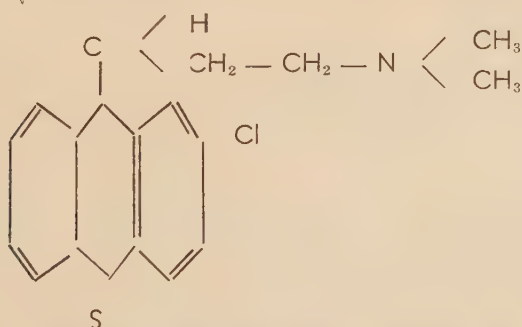
PHARMACOLOGIE DU Ro 40-403

I. — FORMULE CHIMIQUE

C'est le 2 Chloro-9 diméthyl amino propylidène Thioxanthène, appelé Chlorprotixène : Taractan (ROCHE).

Il est le premier représentant de la série des thioxanthènes dont la formule est voisine de celle des Phénothiazines.

Celle du Ro 40-403 ne diffère de celle de la Chlorpromazine que par la présence d'un carbone à la place de l'azote central et par l'existence d'une double liaison à l'origine de la chaîne latérale.



C'est la formule Trans qui est utilisée en clinique. Elle se présente sous la forme d'une poudre jaune, cristalline, insipide, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther, soluble dans le chloroforme, son poids moléculaire est 315,95, son point de fusion 99° C. Elle est décomposée par la lumière et par l'oxygène. Elle forme avec les acides des sels solubles dans l'eau. Sa courbe d'absorption par les infra-rouge et les ultra-violet est très voisine de celle de la chlorpromazine.

II. — TOXICITÉ

a) **Toxicité aiguë.**

Les essais effectués chez la souris montrent que la dose létale 50 est de :

28 mmg par kilogs de poids (intra-veineux)
et 140 mmg par kilogs de poids (sous-cutané)
et 100 mmg per os.

b) **Toxicité chronique.**

L'étude réalisée chez l'animal montre qu'elle est faible, l'administration journalière pendant plusieurs mois aux lapins et aux rats, de 6 à 15 mmg par kilog de poids, n'a jamais entraîné de lésions anatomo-pathologiques ou d'altérations sanguines. Elle a toujours été bien tolérée, on n'a noté aucun accident digestif, rénal ou cutané, aucune anomalie au fond d'œil. En clinique, il existe une très grande marge entre les doses réalisant l'effet sédatif, et celles entraînant les manifestations extrapyramidales.

III. — ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

A. — CHEZ L'ANIMAL.

1° **Effets centraux.**

a) **Action sédatrice ou tranquillizante.** Elle a été constatée sur un grand nombre d'espèces animales, en particulier chez le rat (KAHN - HEROLD - ALANO) avec des doses comprises entre 1 et 50 mmg par kilog.

Sur l'activité psycho-motrice : il s'agit d'une action sédatrice générale, maximale vers la 60^e minute, d'une durée totale de 3 à 4 heures ; la dose liminaire active est de 2 mmg par kilog.

Sur le tonus musculaire : en même temps, on note un certain degré d'hypotonie musculaire et en outre pour des doses supérieures ou égales à 20 mmg par kilog, une hyperexcitabilité musculaire et sensorielle avec des trémulations musculaires. On peut de plus noter certains symptômes de type extra-pyramidal, cependant moins importants et moins prolongés qu'avec la Chlorpromazine.

Sur les réflexes. Il inhibe les réflexes conditionnés à peu près deux fois plus que la chlorpromazine.

b) **Sur la température.** Il entraîne un abaissement de la température centrale. La température s'abaisse en fonction du temps de manière linéaire, un abaissement brutal, avec une dose de 5 à 10 mmg par kilog, semble traduire un degré d'inhibition du centre thermo-régulateur. En effet, si l'on expérimente dans une atmosphère à 40°, les drogues produisent une ascension thermique. L'abaissement thermique est dû en partie à la vaso-dilatation périphérique.

c) **Etude des propriétés potentialisatrices** vis-à-vis de la narcose — potentialisation des barbituriques. — Les essais ont été effectués chez le rat mâle, selon la méthode de RICHARDS avec le mébubarbital par KAHN et ses collaborateurs : prolongation de la narcose due aux barbituriques, approfondissement de celle-ci.

d) **Action anti-émétisante.** Testée par l'apomorphine, elle est notable, supérieure à celle de la prométazine ou de la prochlorpérazine.

e) **Trace électro-encéphalographique** relevé par KAHN et son école sur le lapin vigile ; le Ro 40-403 a été administré par voie veineuse à des doses de 0,1 à 20 mmg par kilog. Ces auteurs ont noté une première phase qui durait de 20 à 30 mn avec un ralentissement du tracé et une augmentation du voltage, puis une période où l'on note une baisse du voltage avec bouffées rapides. A ce stade toute stimulation sensorielle proprioceptive ou nociceptive n'entraîne aucune réaction corticale.

2° Effets périphériques.

a) Appareil cardio-vasculaire.

Sur la tension artérielle : il entraîne une hypotension diminuée par l'atropine. Hypotension proportionnelle à la dose injectée. Au-dessus de 5 mmg par kilog de poids, on peut observer une chute tensionnelle suivie d'un phénomène hypertensif d'une durée d'environ 5 à 6 minutes.

Il ne s'oppose que de façon moyenne à l'effet hypertensif obtenu par occlusion des carotides, par contre, même à dose faible, il inverse les effets de l'adrénaline.

A l'électrocardiogramme, on note une augmentation de l'amplitude de l'onde P et un décalage de S.T. pour des doses élevées.

Sur la fréquence cardiaque. Elle est légèrement accélérée, en clinique, d'ailleurs de façon assez transitoire, après l'injection, alors que la perfusion dans les vaisseaux coronaires d'un cœur isolé, ne modifie pas le rythme.

Sur la contraction cardiaque. Sur le cœur isolé il existe une légère action inotrope cardiaque et d'après les travaux de BOUYARD à l'électromyographe il semble doué de propriétés analeptiques cardiaques.

Sur les drogues à action cardio-vasculaire. Il s'oppose à l'hypotension créée par l'acétylcholine, injectée par voie intra-veineuse à la dose de 0,25 par kilog. Cette action vagolytique est 4 fois supérieure à celle de la chlorpromazine, mais bien plus faible que celle de l'atropine. Il s'oppose aussi à l'hypertension créée par l'adrénaline, à partir de 0,05 mmg par kilog intra-veineux, on assiste à une inversion des effets de l'adrénaline durant 10 à 15 mn suivie d'une diminution de l'action hypertensive adrénalinique pendant une 1/2 heure environ. Cet effet est 2 fois supérieur à celui de la chlorpromazine.

L'irrigation de différents territoires n'est pas sensiblement modifiée par des doses allant de 0,025 à 2,5 mmg par kilog de Ro 40-403.

Sur les vaisseaux coronaires en particulier il existe une vasodilatation nette à partir de 0,1 mmg par kilog.

b) Appareil respiratoire.

L'action sur le rythme et l'amplitude respiratoire est variable. Parfois le rythme est augmenté et l'amplitude diminue, ou bien les deux sont diminués, mais seulement pour des doses de l'ordre de 8 mmg par kilog. Dans ce cas seulement la consommation d'oxygène au Bénédic est diminuée.

Action sur les spasmes bronchiques, le Ro 40-403 s'oppose aux spasmes bronchiques provoqués par l'histamine ou la sérotonine.

c) Les sécrétions.

Diurèse l'action se montre faible, l'excrétion du sodium est augmentée très légèrement pour des doses fortes, il n'y a, ni modifications de l'excrétion du potassium ni variations du P.H. urinaire.

Sécrétion gastrique. Aucune hyper sécrétion n'a été notée.

d) **Sur l'intestin.**

Comme la chlorpromazine le Ro 40-403 est 4 fois plus actif que la papavérine, et 30 fois moins que l'atropine.

e) **Action anesthésique locale.**

Nette et identique à celle de la chlorpromazine.

f) **Action sur les ganglions du système autonome.**

On a parlé chez le rat d'atténuation des réponses à l'excitation du sympathique cervical. Il ne s'agit cependant pas d'un blocage ganglionnaire car la même atténuation est obtenue par excitation post-ganglionnaire.

B. — CHEZ L'HOMME.

Les premiers essais cliniques chez l'homme réalisés par Cl. et G. BOITELLE en neuro-psychiatrie, DU CAILLAR et Coll., REGENT et Coll. ont montré les résultats suivants :

a) **Effets cliniques.**

Cardio-vasculaire : ils se traduisent par une hypotension artérielle légère accompagnée d'une bonne circulation périphérique : peau chaude, lit unguéal rosé, bon remplissage vasculaire.

A l'électro-cardiogramme, aucun trouble du rythme, aucune altération des complexes électriques n'a été notée. DU CAILLAR cite même le cas d'un malade porteur d'une inversion de T. qui s'est normalisée au cours d'une perfusion de Ro 40-403, signant une amélioration du métabolisme myocardique par repolarisation et amélioration de la circulation coronarienne.

Ventilatoire. On n'a observé aucune modification du rythme et de l'amplitude respiratoire.

Conscience. On a constaté un état « de somnolence tranquille » s'installant rapidement et augmentant avec la quantité administrée sans aller cependant jusqu'à la narcose totale.

Sur la température. Une chute de quelques dixièmes de degrés est constante.

b) Effet sur l'excitabilité neuro-musculaire.

DU CAILLAR et coll. notent dans 6 cas sur 7, l'apparition d'une hyper-excitabilité musculaire.

c) Modifications biologiques.

L'hématrocrite n'est pas modifié.

Le potassium plasmatique est abaissé de façon constante, signant une disparition de 0,2 à 0,6 grs dans le liquide extra-cellulaire.

Dans les globules une hypokaliglobulie nette a été constatée alors que, dans les urines la concentration en potassium semble augmentée.

Il s'agit donc vraisemblablement d'une migration potassique dans le secteur cellulaire, comme en témoigne l'augmentation de l'excitabilité musculaire.

Le sodium : l'hyponatrémie est constante.

La consommation d'oxygène est le plus souvent augmentée : augmentation de 20 % dans la plupart des cas pour REGENT et REVIL.

d) Il faut noter de plus que, comme tous les neuroplégiques le Ro 40-403 administré seul à la dose de 20 mmg par kilog, abolit toutes réactions douloureuses pendant 45 mn mais n'abolit la réactivité corticale que de façon transitoire.

En somme, les propriétés adrénolytiques et antisérotonines du Ro 40-403 expliquent son effet sédatif ; son action sympathico-vagolytique et anti-histaminique en font un agent de protection neuro-végétative d'action étendue et équilibrée.

Quant à son effet cellulaire, favorisant la polarisation membranaire, il est la cause de la relaxation de la fibre musculaire.

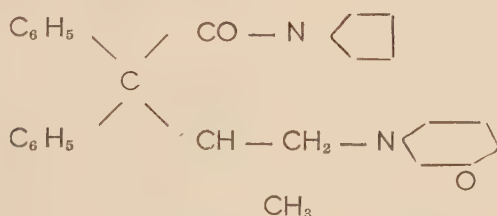
Au niveau du muscle strié il agit donc en synergie avec les curarimimétiques.

Au niveau du muscle lisse, il permet la vasoplégie, donc un meilleur remplissage vasculaire, une hypotension modérée et de toute façon normovolhémique, une augmentation de la thermolyse et un hypométabolisme vrai.

Cette polarisation cellulaire constitue une recharge permettant donc une meilleure réponse à toute agression.

PHARMACOLOGIE DU DEXTROMORAMIDE

Le Pyrrolmamidol ou R 875 ou palfium (DELALANDE) est le 2-2 diphényl 3 méthyl 4 morpholino butyryl pyrrolidine composé dextrogyre sa formule est :



Comme tous les analgésiques il comporte :

- un atome de carbone central ne fixant pas d'hydrogène.
- un atome d'azote.
- un groupe phétyl lié au carbone central.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

A. — CHEZ L'ANIMAL.

1° Effet analgésique.

Codifié par les travaux de SCHULLER qui définit la dose équianalgésique, ou E D 50 comme celle qui en mmg par kilog produit un prolongement du temps de réaction chez 50 % des animaux.

DL 50

et l'index thérapeutique ou rapport $\frac{\text{DL 50}}{\text{ED 50}}$

ED 50

Les index thérapeutiques comparés du R 875 de la morphine et de la péthidine, montrent que le R 875 est le moins toxique, la toxicité de la péthidine, étant supérieure à celle de la morphine.

Sa puissance est 8 à 35 fois supérieure à celle de la morphine, celle-ci valant 3 à 5 fois celle de la péthidine.

Le temps de latence, comparé à celui de la morphine est bien plus court. L'effet analgésique débute au bout de 20 mn, le maximum d'effet se situe entre la 10^e et la 20^e minute.

La constance d'action du palfium est supérieure à celle de la morphine.

L'accoutumance est très inférieure à celle obtenue avec celle-ci.

Chez le rat après injection quotidienne durant 1 mois de doses équi-analgésiques on constate une diminution du pouvoir analgésique de 10 à 20 % pour le palfium, alors que, avec la morphine l'effet analgésique disparaît dès le 10^e jour.

2° Action sur la fonction respiratoire.

Elle est constante, le dextromoramide ralentit la fréquence, augmente l'amplitude, puis la diminue pour des doses supérieures. Ce phénomène croissant avec la dose peut aboutir à l'apnée.

Il s'agirait pour les uns, d'une action centrale bulbaire, pour d'autres d'une action périphérique sur le seuil de réceptivité des terminaisons nerveuses intra-pulmonaires. De plus, l'intensité de son effet dépresseur dépend des associations médicamenteuses. Il est en effet beaucoup moins important chez le chien non endormi que chez l'animal endormi à l'éther et surtout au chloralose. Les barbituriques augmentent considérablement cet effet dépresseur.

B. — CHEZ L'HOMME.

Activité analgésique.

On a mesuré la dose d'analgésique nécessaire pour supprimer la douleur d'ischémie musculaire (SHULLER). Il semble certain que l'effet est plus rapide que pour la morphine, l'analgésie de plus longue durée et son intensité plus importante.

Action sur la conscience.

Pour BOUYARD, le dextromoramide est un analgésique pratiquement dénué d'action sédative et hypnotique.

Les travaux de DELIGNE ont montré que son administration n'entraînait que peu de perturbations à l'E.C.G., mais parfois « un certain degré d'engourdissement » sans effet hypnotique, un désintéressement du malade vis-à-vis de ce qui se passe autour de lui. Cette somnolence serait très proche du sommeil physiologique.

DELIGNE et BOUYARD ont aussi noté une légère excitation mentale avec euphorie.

Sur l'appareil respiratoire.

— Sur l'amplitude respiratoire.

On a noté (DU CAILLAR) une résistance à l'assistance respiratoire, les poumons se laissant mal insuffler, vraisemblablement en rapport avec une anesthésie trop légère.

Cependant on remarque, qu'une petite hyperpression provoquée dans les poumons entraîne une inspiration très ample.

Ce phénomène est un argument en faveur de l'hypothèse selon laquelle la bradypnée du R 875 serait d'origine périphérique, au moins partiellement, par action sur le seuil de réceptivité des terminaisons nerveuses intra-pulmonaires et par allongement de la période réfractaire.

Il explique que le réflexe de HERING-BREUER soit conservé, alors même qu'apparaît le réflexe paradoxal de HEAD : une grande inspiration après une insufflation légère.

— Sur la fréquence respiratoire.

La bradypnée consécutive à l'administration de R 875 est constante, elle est accompagnée d'une augmentation de l'amplitude respiratoire qui, jusqu'à une fréquence variant de 9 à 13 inspirations par minute, est suffisante pour maintenir une bonne ventilation, mais au-dessous de cette fréquence on obtient une hypopnée.

Une injection trop massive et trop rapide peut entraîner d'emblée une apnée, ce qui confirme l'intérêt de doses fractionnées lorsqu'on l'utilise par voie intra-veineuse, en effet l'analgésie du R 875 est manifeste à un stade où la bradypnée ne s'accompagne pas encore d'hypopnée.

Effet anti-tussique : il est peut-être en rapport avec une certaine analgésie trachéo-bronchique, il permet la tolérance de la sonde trachéale en anesthésie légère, sans toutefois gêner l'expulsion des sécrétions, dont l'abondance et la fluidité ne semblent pas modifiées.

Sur les autres systèmes.

Cardio-vasculaire. DU CAILLAR et DELIGNE n'ont observé aucun effet déprimeur cardiaque, aucune modification du pouls ni de la tension artérielle.

Oculaire. Le myosis est constant (DELIGNE), la tension oculaire est légèrement abaissée.

Digestif. DU CAILLAR note la rareté des vomissements au réveil des nausées peuvent se voir, cependant plus rares qu'avec la morphine.

Les vertiges sont par contre plus fréquents.

Sur le centre thermo régulateur : alors que DE JONGH a noté une hypothermie nette chez le rat il ne semble pas en exister chez l'homme.

Sur le système nerveux autonome. Son action vagotonique est certaine : ajoutée à celle du penthiobarbital elle permet d'expliquer les accidents de cette association (spasme de la glotte).

Sur les constantes biologiques. Aucune modification des différentes constantes de l'organisme n'a été retrouvée de façon permanente et ne peut être retenue.

Toxicomanie. Comparaison avec les opiacés.

Il semble que seule la douleur conditionne la prise du R 875 (LANGERON). La suppression de celle-ci supprime le besoin de dextromoramide et le traitement peut être interrompu brusquement sans provoquer de troubles subjectifs ou fonctionnels. On pouvait donc penser que le R 875 n'entraînait pas de toxicomanie. Actuellement plusieurs cas en sont connus, cependant CHAUCHARD et MAZOUÉ montrent que ce danger est bien moindre qu'avec la morphine.

Le R 875 a d'ailleurs été utilisé avec succès au cours de cures de désintoxication des morphinomanes (TEMPLE et ATISSO) FRA-SER et ISBELL expérimentant chez d'anciens morphinomanes ont montré qu'une injection de 4 à 5 mmg sous-cutané de R 875 a une action comparable à celle de petites doses de morphine ou de péthidine. L'effet produit par 10 mmg SC correspond à celui d'un mélange héroïne-cocaïne. Les effets euphorisants du pyrrolamidol sont du même ordre que ceux produits par la morphine, mais de durée plus brève.

Accoutumance. Contrairement à ce que laissait supposer les premiers essais cliniques elle semble certaine. LA BARRE a démontré expérimentalement son existence chez le lapin.

MÉTABOLISME

Son mode d'action semble différent de celui de la morphine, il a une action beaucoup plus spécifique, car il conserve la sensibilité de l'appareil régulateur.

Pour BOUDIN il agit sur le Thalamus et le tronc cérébral, expliquant les troubles respiratoires, les nausées, les clonies oculaires, l'action sur le syndrome thalamique et les douleurs d'origine protubérentielle. A forte dose il agit sur la réticulée se comportant alors comme un neuroléptique.

Dans l'organisme il s'accumule électivement dans le foie, le rein et le cerveau comme l'a montré ATISSO d'après ses expériences sur le rat.

ANTAGONISME

Le R 875 possède un antagoniste parfait, la Nor-allyl-morphine, dont on connaît depuis longtemps l'antagonisme vis-à-vis de la morphine ou de la pétidine. Son action est rapide et constante. Pour SABATHIE, la dose à utiliser correspond au 1/5 en poids de la quantité de R 875 qui a produit les troubles. Une dose supérieure détruit, outre les effets respiratoires, son pouvoir analgésique. On a dit pendant longtemps qu'il s'agissait d'un antagonisme vrai, avec destruction de la molécule, ceci est actuellement controversé puisque la Nor-allyl-morphine est antagoniste de différents effets du R 875 mais à des degrés variables suivant les doses, cette opposition portant davantage sur les effets respiratoires que sur les effets analgésiques.

Quant à l'antagonisme avec les curares et en particulier la gallamine (DU CAILLAR) il ne semble pas avoir été reconnu (SERRE).

L'ASSOCIATION CHLORPROTIXÈNE DEXTROMORAMIDE

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

I. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.

Les travaux de KAHN sur l'animal ont donné les résultats suivants :

Chez le lapin on constate d'abord que pour des doses de 10 mmg/kg le Ro 40-403 supprime de façon instantanée et durable la bradypnée due au R 875, c'est l'effet nalorphin-like. La bradycardie due au R 875 est elle aussi supprimée.

On note une hypotonie musculaire généralisée, une abolition des réflexes cornéens.

KAHN et ses collaborateurs démontrent en outre sur des enregistrements électro-encéphalographiques, l'effet potentialisateur du Ro 40-403 par rapport au R 875.

Le R 875 seul, injecté à la dose de 0,25 mmg par kilog sous-cutané, supprime la douleur et ses réactions motrices, mais pas sa traduction électro-cortico-graphique. A la dose de 0,5 mmg il l'abolit pendant 45 mn. Si l'on ajoute du Ro 40-403 à une dose de R 875 égale à 0,25 mmg par kilog, la réactivité corticale est abolie pendant 1 heure, l'analgésie durant 75 mn.

A l'électro-encéphalogramme l'association Ro 40-403, R 875 provoque l'apparition « de fréquences rapides et moyennement amples s'intriquant avec les éléments delta produits par le R. 875. La réactivité corticale lorsqu'elle réapparaît est extrêmement fruste ».

En anesthésiologie expérimentale : après narco-analgésie par le mélange Ro 40-403, R 875, KAHN pratique une laparotomie médiane suivie de l'extériorisation de la masse intestinale et de la mise en place d'un clamp sur l'artère mésentérique pendant 20 mn. Après ablation du clamp, une première soustraction sanguine est réalisée à la veine fémorale, une seconde à l'artère carotide, le prélèvement total étant de 10 cc par kilog de poids et la masse sanguine remplacée par du subtosan. La tension artérielle, l'E.C.G., la consommation d'oxygène, le débit veineux, le Ph et l'hématocrite sont enregistrés. KAHN constate alors que l'administration de Ro 40-403 secondaire à celle de R 875 :

- renforce l'analgésie ;
- produit la narcose avec perte ou diminution du réflexe cor-néen ;
- ramène à la normale l'intervalle P.R., allongé par le R 875 ;
- augmente le relâchement musculaire ;
- permet l'intubation trachéale ;
- bien que la narcose soit légère, l'analgésie est suffisante pour que l'on puisse pratiquer quelques manœuvres chirurgicales.

Les réactions tensionnelles se manifestent de la façon suivante. Il existe d'abord une hypotension plus nette que lors de l'administration isolée de Ro 40-403.

Les réactions tensionnelles à l'ouverture du péritoine au clamping et déclamping mésentérique sont réduites et même négligeables.

Pendant l'intervention. L'effort cardiaque est modérément augmenté.

La température est peu abaissée.

La consommation en oxygène varie très légèrement.

L'Hématocrite augmente modérément.

Le Ph n'est pas modifié.

Le rythme respiratoire est légèrement augmenté alors que l'amplitude diminue un peu.

La soustraction sanguine ne provoque pas de grosses modifications de la tension artérielle mais une tachycardie nette aux dépens surtout du segment S.T. Cette hémorragie n'entraîne aucune vaso-constriction périphérique, le débit fémoral n'est pas modifié. Le remplacement de la masse sanguine entraîne la remontée de la tension artérielle au chiffre obtenu antérieurement.

KAHN conclut donc à l'effet protecteur contre les modifications tensionnelles et métaboliques de la première phase du choc que possède l'association Ro 40-403 et R 875.

II. — CHEZ L'HOMME.

L'Association Ro 40-403, R 875 a fait l'objet de nombreux travaux.

DU CAILAR et coll. insistent sur l'intérêt de l'emploi du Ro 40-403 comme « agent d'ataralgésie » et l'utilisent en association avec un agent analgésique du type morphino-mimétique, DE LIGNE précise aussi les effets pharmacologiques de cette association.

REGENT et REVIL publient des résultats très satisfaisants tant expérimentaux que cliniques.

DOUTRIAUX donne les avantages cliniques de cette méthode.

Il semble que de toutes ces observations on puisse retirer les conclusions suivantes sur les effets pharmacologiques de ces 2 drogues administrées simultanément.

1° Effet ventilatoire.

DU CAILAR montre que les effets signalés par KAHN chez l'animal se retrouvent chez l'homme dans l'ensemble de ses observations.

Mais l'effet nalorphin-like du Ro 40-403 vis-à-vis du R 875 n'a pas été retrouvé de façon constante par DU CAILAR.

2° Effets sur la conscience.

L'Ataralgésie due au Ro 40-403 se transforme souvent en narco-analgésie, soit par la simple association administrée en perfusion lente, soit par l'adjonction d'un narcotique en quantité minime. L'hydroxydione utilisée dans ces cas n'a été administrée qu'à l'induction et à doses faibles (0, 250 gr) dans 25 % des observations de DU CAILAR, le protoxyde d'azote à 50 % a suffi.

Pour DELIGNE le Ro 40-403 serait plus hypnogène que les dérivés des phénothiazines 20 28 MD par exemple.

3° Sur la résolution musculaire.

Elle permet une diminution considérable de la posologie des curares, surtout si elle s'accompagne d'une hyperventilation instrumentale.

Elle permet l'intubation trachéale sur un malade conscient qui ouvre la bouche à la demande.

4° Sur la protection neuro-végétative.

DELIGNE le juge supérieur aux Butyrophénones, pour DU CAILAR l'absence de réflexes végétatifs est variable avec les individus et les types d'interventions. Elle est suffisante pour la majorité des interventions et nécessite parfois l'administration complémentaire d'un ganglioplégique dans la chirurgie viscérale majeure. Les manifestations périphériques de cette protection s'observent dans tous les domaines (REGENT et REVIL, DU CAILAR).

Protection cardio-vasculaire.

Liée à l'effet sympatholytique du Ro 40-403 ; on obtient une indifférence tensionnelle et cardiaque aux divers stimuli chirurgicaux : le pouls est calme, régulier, bien frappé avec parfois une légère accélération, la tension artérielle abaissée est toutefois suffisante pour assurer une vascularisation normale de tous les territoires d'autant qu'elle ne se heurte à aucune vaso constriction périphérique.

La peau est chaude et sèche, la vitesse de remplissage capillaire est rapide, le saignement diminué.

Protection ventilatoire.

Elle permet :

Une dépression respiratoire minime et même nulle.

La possibilité d'intuber un malade qui se ventile suffisamment par lui-même.

L'absence de sécrétion.

L'absence de spasme.

L'adaptation facile à un respirateur et la récupération facile de la ventilation spontanée en fin d'intervention.

La possibilité de laisser le malade se ventiler spontanément sans « pousser ».

Tout ceci est dû (DU CAILAR) à l'effet « Centro pneumo-polarisant » de l'association Ro 40-403 et R 875.

Protection métabolique.

Elle se traduit par une hypokaliémie avec bilan potassique positif et hyperexcitabilité neuro-musculaire. Elle permet de maintenir la respiration cellulaire, d'éviter l'acidose, de favoriser la phosphorylation et même d'emmagasiner de l'énergie. Ses conséquences directes sont d'ordre clinique : il s'agit surtout du confort des suites opératoires : calme des opérés, bonne diurèse, reprise rapide du transit intestinal.

5° Les incidents et accidents.

DU CAILAR ne note aucun accident grave. L'hypotension n'est jamais très importante, toujours concomitante à une vasoplégie, un bon remplissage vasculaire suffit à la juguler. La nor-allyl-morphine n'a été utilisée que rarement par DU CAILAR devant une dépression respiratoire due au R 875 et détruite de façon insuffisante par les effets nalorphin-like du Ro 40-403.

CHAPITRE III

NOS OBSERVATIONS

Dans le Service, nous avons pratiqué plus de 1.500 anesthésies dans des cas de chirurgie variée aussi bien majeure que moyenne, aussi bien abdominale qu'osseuse, en oto-rhino-laryngologie comme en urologie. Dans aucun cas nous n'avons eu d'ennui directement imputable à l'association Ro 40-403 - R 875.

Pour ce travail nous avons suivi du 1^{er} oct. 1962 au 1^{er} mars 1963, une série de 100 observations successives prises uniquement en chirurgie abdominale car il semble que ce soit la chirurgie abdominale qui pose le plus de problèmes tant en per-opératoire qu'en post-opératoire.

Nous avons évidemment éliminé les interventions mineures telles que cure de hernie et appendicectomie.

Pour rendre plus valables nos résultats nous avons volontairement unifié notre technique d'anesthésie et notre mode de surveillance per et post-opératoire.

I. — TECHNIQUE D'ANESTHÉSIE

Nos malades reçoivent 3/4 d'heure avant l'intervention une prémédication légèrement vagolytique avec de l'atropine et de la péthidine le plus souvent. Nous ne faisons aucune prémédication chez les malades destinés à subir une intervention sur les voies biliaires en raison des modifications radiomanométriques qu'elle peut apporter.

L'induction se fait au penthiobarbital le plus souvent, parfois à l'hydroxydione plus rarement par l'hydroxy-butyrate de sodium, mais dans les 100 observations que nous rapportons, elle a été faite systématiquement au penthiobarbital.

Nous en utilisons des doses extrêmement modérées, la dose moyenne sur les 100 observations et de 40 centigrammes, la plus grosse dose employée chez un homme jeune en bonne santé a atteint 60 centigrammes (obs. 40), la dose la plus faible étant de 20 centigrammes chez une femme âgée en mauvais état général (obs. 61). Le penthiobarbital ne sert qu'à l'induction et n'est pas rajouté en cours d'anesthésie. L'intubation est pratiquée sous succinylcholine et la curarisation est entretenue par la gallamine. Là encore les doses de curare utilisé sont modérées puisque la moyenne est de 85 mmg et la quantité maximum, atteinte 2 fois seulement est de 140 mmg (obs. 81, 45). L'analgésie et la neuroplégie sont assurées par l'association Ro 40-403 et R 875 et c'est avec des réinjections successives de ces deux drogues que se poursuit l'intervention.

Le R 875 et le Ro 40-403 sont injectés ensemble et dans des proportions standard, ceci dans le but d'unifier nos résultats et de simplifier l'interprétation.

5 mmg de R 875 et 15 mmg de Ro 40-403 sont réunis dans la même seringue dont le contenu est ramené à 10 cc par adjonction d'eau bi-distillée.

La première injection est faite d'emblée dès l'induction, le plus souvent après l'intubation, elle représente environ le 1/3 ou les 2/5 **de la dose primitive**, soit 3 à 4 cc. De nouvelles injections sont pratiquées lorsque le malade présente des signes d'allègement de la narcose : mouvement des extrémités, plissement du front, ou des signes d'allègement de la neuroplégie : modification du pouls ou du rythme respiratoire, élévation de la tension artérielle en réponse à une manœuvre chirurgicale quelconque.

Les doses employées sont extrêmement variables, mais souvent importantes puisque la dose moyenne est de 12 cc, soit 6 mmg de R 875 et 18 de Ro 40-403. La dose maxima est de 25 cc, soit 12,5 mg de R 875 et 37,5 de Ro 40-403 (obs. 91). La dose minima étant de 2 cc, soit 1 mg de R 875 et 3 de Ro 40-403 (obs. 50).

Il faut noter que durant l'intervention, aucun analeptique cardiaque n'est injecté. A la fin de celle-ci le malade reçoit de façon à peu près systématique, 1 gr de chlorure ou de gluconate de calcium.

La ventilation a été spontanée dans 93 cas, 7 malades ont été placés sous R.P.R. (obs. 1, 12, 37, 50, 57, 66, 85). Nous n'avons eu parmi les malades laissés en respiration spontanée aucun signe clinique d'hypo-ventilation et aucune bradypnée, telle que celle observée lors de l'emploi de la dextromoramide seule. Une seule fois, le rythme respiratoire s'est ralenti après la première injection du mélange, atteignant 7 mouvements par minute, mais ce ralentissement a été extrêmement transitoire et n'a pas excédé 5 mn. Cette manifestation s'est avérée unique ; dans aucun cas nous n'avons eu à utiliser la norallyl-morphine. Par ailleurs lorsque le malade a été ventilé artificiellement, nous avons pu, en fin d'intervention, vérifier que la ventilation minute était tout à fait normale.

Valeur de cette méthode : elle est évidemment critiquable : nous en connaissons le principal inconvénient, c'est son manque d'adaptation aux différents sujets.

Elle peut être suivant les cas, insuffisamment analgésique, mais le plus souvent insuffisamment neuroplégique. Ce défaut de neuroplégie est en général modéré et peu gênant, mais dans quelques cas nous avons été obligés d'y pallier par l'injection dans le flacon de perfusion d'une ampoule d'hydergine (4 cas) ou d'une 2^e ampoule de Ro 40-403 (3 cas).

Néanmoins, malgré cet inconvénient certain, sa simplicité, sa rapidité et sa sûreté nous ont parus intéressants et par ailleurs, dans le cadre même de cette étude, nous avons trouvé le plus grand intérêt à utiliser une méthode standard pour unifier les résultats.

II. — LES MOYENS D'INVESTIGATION

De la même façon l'anesthésie ainsi que la période post-opératoire ont été surveillées d'une manière univoque.

Pendant l'intervention, on note pour chaque malade : la tension artérielle et le pouls avant le début de l'anesthésie, puis toutes les 15 mn, on relève soigneusement tous les incidents qui peuvent se

produire : prise de clichés, déclampage vasculaire, ainsi que les différentes drogues injectées et le sang où les solutés constituant la perfusion.

Dans les suites post-opératoires, nous notons l'heure de la prise de conscience de l'opéré et son délai par rapport à la fin de l'intervention, le début des manifestations douloureuses et l'horaire qui les sépare du retour de la conscience, les analgésiques post-opératoires, l'horaire de leur injection, de même que la réanimation éventuelle ou l'aspiration gastrique. La tension artérielle, le pouls, la température du malade sont pris systématiquement toutes les 4 heures pendant les premières 24 heures, puis toutes les 6 heures pendant les 24 heures suivantes et enfin l'horaire d'émission des premiers gaz est soigneusement noté.

De plus, les moindres incidents : vomissements, agitation, comme les plus graves : chutes tensionnelles, réveil retardé, retard à la réapparition du transit, sont systématiquement signalés sur la fiche post-opératoire.

III. — LES MALADES

Pris dans des services de chirurgie générale, ils sont donc extrêmement variés.

L'âge : il s'agit toujours d'adultes, mais de nombreuses observations portent sur des vieillards. Nos 100 cas se décomposent comme suit :

au-dessus de 15 ans : 2

de 20 à 30 : 3

de 30 à 40 : 17

de 40 à 50 : 11

de 50 à 60 : 23

de 60 à 70 : 26

de 70 à 80 : 16

au delà de 80 : 2

les âges extrêmes étant 85 et 16 ans, l'âge moyen 56 ans.

Ce tableau montre donc le pourcentage important de malades âgés au-dessus de 50 ans dont les conditions opératoires sont plus mauvaises que celles des jeunes (67 %).

L'affection causale : est évidemment extrêmement variable : le pourcentage des cancers y est important, atteignant 23, s'accompagnant toujours d'une baisse de l'état général. D'autres affections ont été responsables de mauvaises conditions pré-opératoires, c'est le cas des interventions pour artérites (9), pour ictère par rétention (6) et des interventions en urgence (6).

Les tares associées sont aussi multiples. Parmi les plus fréquentes, on note :

obésité : 8 cas (obs. 11, 15, 19, 33, 36, 42, 71, 76).

insuffisance respiratoire : 8 cas (obs. 8, 33, 48, 50, 57, 85, 88, 92).

cirrhose éthylique : 8 cas (obs. 5, 18, 41, 45, 52, 55, 67, 100).

azotémie : 1 cas (obs. 53).

hypertension : 4 cas (obs. 11, 15, 36, 54).

eczéma : 2 cas (obs. 18, 19).

cancer associé indépendant de l'intervention : 2 cas (obs. 32, 58).

arythmie complète : 2 cas (obs. 57, 61).

anémie : 1 cas (obs. 79).

anémie de Biermer : 1 cas (obs. 22).

tuberculose : 4 cas (obs. 2, 58, 85, 88).

pancréatite évolutive indépendante de l'intervention : 1 cas (obs. 30).

diabète : 1 cas (obs. 75).

maladie de BUERGER : 1 cas (obs. 7).

sclérose latérale amyotrophique : 1 cas (obs. 9).

hypertension portale : 1 cas (obs. 37).

IV. — LES INTERVENTIONS

La nature : elles se décomposent comme suit :

Interventions sur l'estomac :

Gastrectomies banales pour ulcère : 19.

Gastrectomies avec DRAGSTEDT : 7.

Transposition de l'anse efférente après gastrectomie : 1.

Gastrectomies pour cancer : 4.

Gastrectomies totales : 2.

Interventions sur l'intestin :

Anastomoses : 4.

Colectomies : 10.

Interventions sur les voies biliaires :

Cholécystectomies : 10.

Interventions sur le cholédoque : 7 (dont 4 sphinctérotomies).

Interventions sur le petit bassin :

Gynécologie : 7.

Cystectomie totale : 1.

Interventions rétro-péritonéales :

Néphrectomies : 2.

Pyélotomie : 1.

Surrénalectomie : 1.

Sympathectomies : 3.

Splanchnicectomie : 1.

Interventions sur le diaphragme par voie abdominale : 2.

Sur la rate : 2.

Interventions vasculaires : 6.

Interventions diverses avec laparotomie : 10.

La durée : nous avons exclu volontairement toutes les interventions mineures et par conséquent brèves si bien que la durée moyenne de nos observations est de 120 minutes. Parmi elles :

4	ont une durée inférieure à 1 heure
40	— — 2 heures
42	— — 3 heures
12	— — 4 heures
2	ont duré plus de 4 heures.

Telles sont donc nos observations dont nous allons essayer d'étudier les résultats per et post-opératoires.

RÉSULTATS PER-OPÉRATOIRES

Nous envisagerons successivement la tension artérielle et le pouls.

I. — LA TENSION ARTÉRIELLE

Comme nous l'avons déjà dit, elle est prise systématiquement à l'arrivée du malade en salle d'opération et toutes les 15 mn pendant l'intervention jusqu'à la fin de celle-ci et après l'extubation au moment où le malade va être ramené dans son lit.

L'évolution de la courbe tensionnelle peut être divisée en plusieurs phases :

1° Pendant le premier 1/4 d'heure ou la première 1/2 heure qui suit l'induction, on assiste de façon presque constante à une chute tensionnelle atteignant de 2 à 6 cm de mercure ; le plus souvent cette chute est modérée de 2 à 3 cm. Elle est liée à la suppression d'une éventuelle adrénalino-sécrétion, due à l'anxiété du malade, à la destruction de la composante sympathique du tonus vasculaire et à la vasoplégie. Elle explique le bon remplissage vasculaire signé par des pouls capillaire et inguéal satisfaisants, elle est aussi à l'origine de la diminution du saignement.

Cette chute tensionnelle ne peut pas être considérée comme néfaste, en effet elle se produit uniquement aux dépens des résistances périphériques, n'entraînant aucune modification du débit vasculaire et de plus, elle est toujours modérée puisque dans aucune de nos interventions, la tension artérielle n'a atteint un chiffre inférieur à 8 mm de mercure.

2° Après les 30 premières minutes.

On assiste après cette chute initiale à la stabilisation du chiffre tensionnel qui demeurera à peu près fixe tout au long de l'intervention.

Ce chiffre se situe le plus souvent entre 13 et 9 cm de mercure.

Au cours de certaines de nos observations, il reste pratiquement fixe, en dépit des différentes manœuvres chirurgicales ou de la réanimation. On a assisté, le plus souvent, à quelques oscillations autour de ce chiffre de sens et de signification variable.

a) Les augmentations :

Elles peuvent correspondre à diverses interprétations :

allègement de la narcose : elle nécessite une nouvelle dose du mélange ;

réalisation par le chirurgien de manœuvres chirurgicales traumatisantes (traction sur les mésos, décollements).

Ces flèches tensionnelles ne dépassent jamais 2 ou 3 cm de mercure. Elles signent une protection insuffisante et doivent être corrigées, ou mieux, prévenues par la réinjection d'une fraction du mélange.

b) Les diminutions :

Elles se voient lors d'hémorragies externes brutales ou insuffisamment compensées. Elles sont très rares et n'ont été observées qu'au cours d'interventions vasculaires au moment du déclampage.

Là aussi, nous devons insister sur le caractère extrêmement modéré de ces chutes tensionnelles au déclampage liées vraisemblablement à l'excellent remplissage que permet l'association de la vasoplégie et de perfusions suffisamment abondantes et rapides. Il faut noter que le plus souvent elles ne s'accompagnent pas de modification du pouls.

Sur 3 greffes de carrefour aortique, le déclampage de la première artère fémorale a entraîné dans un cas une chute de 2 cm de mercure, dans le deuxième une chute de 1 cm de mercure, dans le troisième aucune modification tensionnelle.

Quant au déclampage de la 2^e artère fémorale il n'a été suivi que très transitoirement d'une légère modification de la pression artérielle.

Une diminution du chiffre basal peut se voir aussi après hyper ventilation, soit instrumentale, soit le plus souvent manuelle, c'est le cas des hyper ventilations avant l'apnée pour la prise de cli-chés en chirurgie biliaire. L'hypotension qu'elle entraîne est loin d'être constante et de toute façon modérée, ne dépassant jamais 2 cm de mercure.

Enfin, il est des actes opératoires qui s'accompagnent obligatoirement d'une chute tensionnelle. C'est le cas par exemple des surrénalectomies et des sympathectomies.

Dans les observations que nous avons pu recueillir nous assistons à une chute de 4 cm pour la surrénalectomie (de 13 à 9 cm) et de 3 cm (de 13 à 10) après l'une des sympathectomies. Enfin de 2 cm (14 à 12) après l'autre. Le caractère modéré de ces modifications semble certainement lié à la sympathectomie préalable due à la neuropathologie.

3° La tension artérielle en fin d'intervention :

On assiste en fin d'intervention à une remontée de la tension artérielle. Celle-ci correspond à l'allègement de la narcose, à l'arrêt des réinjections fractionnées du mélange. Elle est de plus favorisée par l'adjonction de 1 gr de chlorure ou de gluconate de calcium. Cette remontée tensionnelle ramène alors le chiffre de la pression à son niveau initial. Exceptionnellement le malade est ramené dans son lit avec une tension inférieure à celle du début de l'anesthésie et, dans ces cas, elle est inférieure de 2 cm de mercure, mais le plus souvent il est ramené avec une tension supérieure à celle du début parce qu'il a été pris en mauvais état : chirurgie d'urgence, syndromes douloureux ou hémorragiques.

De toute façon, nous devons insister sur le fait que nous n'avons jamais administré de toni-cardiaque ou d'analeptique cardio-vasculaire ou respiratoire et qu'aucune perfusion de vaso-constricteur n'a été pratiquée.

La réanimation per-opératoire.

Une perfusion de soluté glucosé hypertonique à 10 ou 30 % associé à de l'insuline et du potassium est installée de façon systématique au début de chaque intervention. Les quantités de sang employées semblent correspondre aux doses utilisées de façon habituelle.

86 malades sur 100 ont été transfusés. Ce chiffre est normalement élevé puisque les interventions choisies sont des interventions de chirurgie majeure.

42 ont reçu 1 flacon de sang

16 — 2 —

1 — 3 —

3 — 4 —

3 — 6 —

1 — 8 —

Néphrectomie partielle.

Exérèse d'une énorme tumeur rénale ; cystectomie totale ; pontage ilio-fémoral.

Grefe de carrefour aortique 2 ; cure de pseudo-anévrisme au niveau d'une prothèse ilio-fémorale.

Anévrisme fissuré de l'aorte.

II. — LE POULS PER-OPÉRATOIRE

Il semble que l'on puisse dire qu'il a été toujours rapide puisque cette constatation a été retrouvée chez 88 malades sur 100.

L'élévation atteint une fréquence de 100 à 120 par minute et l'on note ensuite une stabilité importante du rythme. Les modifications en sont en effet très rares : parfois une légère augmentation 4 à 10 pulsations par minute en même temps que la tension artérielle s'élève lors d'allègement de la narcose, d'insuffisance de protection ou de manœuvre chirurgicale traumatisante.

Un fait particulier, l'augmentation du pouls semble se prolonger 1 ou 2 heures environ après l'arrêt de la neuroplégie.

Cette tachycardie s'explique par une sympatholyse insuffisante par le Ro 40-403. Cet inconvénient nous a semblé largement compensé par la sûreté de la méthode et le fait qu'elle n'expose pas aux accidents des neuroplégiques employés à fortes doses. Il semble donc que par ce moyen on arrive à une anesthésie stable du point de vue tensionnel et de bonne qualité.

RÉSULTATS POST-OPÉRATOIRES

Nous étudierons successivement les différents éléments :

TENSION ARTÉRIELLE

POULS

TEMPÉRATURE

CONSCIENCE

DURÉE DE L'ANALGÉSIE

HORAIRE DES GAZ.

Pour terminer sur les accidents et les incidents qui ont pu être relevés lors de ces observations en essayant de les discuter dans leur étiologie et leur mécanisme.

LA TENSION ARTÉRIELLE.

Elle est enregistrée toutes les 4 heures pendant les 24 premières heures puis toutes les 6 heures pendant les 24 heures suivantes. Il semble que l'enregistrement forme de façon à peu près constante, 2 courbes.

La première se situe dans les 10 premières heures suivant l'intervention. Elle consiste en une élévation de la tension artérielle qui prolonge l'augmentation tensionnelle de la fin de l'intervention. Elle s'explique par l'association de multiples circonstances : La diminution, puis la disparition de la neuroplégie, donc de la vasoplégie, l'apparition progressive de la douleur et l'adrénalino sécrétion qui lui est secondaire, enfin par l'administration systématique de chlorure de calcium à la fin de nos interventions. Cette élévation tensionnelle dure en moyenne 8 à 10 heures. Elle est suivie, par une diminution de la pression artérielle. Ceci peut s'expliquer par le fait que le malade qui s'est réveillé lors de la première phase a commencé à souffrir et à reçu des analgésiques. Cette deuxième phase d'hypotension relative se prolonge en général pendant la nuit suivant l'intervention, et dès le lendemain, on assiste à la ré-ascension de la tension, qui au bout de la 36^e à la 48^e heure après l'intervention rejoint sa valeur normale pré-opératoire.

Ces variations tensionnelles sont d'amplitude variable puisque la plus importante atteint 8 cm de mercure alors que la plus faible ne dépasse pas 1 cm et que la moyenne est de 4 cm. Il faut noter que ces chiffres représentent l'écart entre le chiffre tensionnel le plus haut et le plus bas, au cours de l'évolution post-opératoire. On peut donc conclure à une relative stabilité tensionnelle.

Quelques hypotensions sérieuses ont cependant été notées. Elles ont nécessité une transfusion post-opératoire et sont au nombre de 4.

Hypotension à 8 cm de mercure chez une malade dont le chiffre habituel était de 15 cm, lors d'une cure d'une énorme éventration chez une obèse, insuffisance respiratoire : transfusion de 500 cc de sang.

Hypotension à 9 chez un gastrectomisé pour ulcère, non transfusé pendant l'intervention : transfusion de 500 cc.

Hypotension progressive aboutissant à la mort, malgré 1 litre de sang post-opératoire après une greffe de carrefour aortique pratiquée d'urgence pour anévrisme fissuré.

Hypotension à 9, après une sphinctérotomie, transfusion de 250 cc de sang.

Mis à part la troisième observation, l'hypotension à 8 est le point le plus bas obtenu en post-opératoire une fois seulement.

LE POULS.

Nous avons signalé l'accélération du pouls pendant l'intervention. Après l'installation du malade dans son lit, le pouls se calme, passant le plus souvent de 120 à 100 ou même 70 à 80 après la première injection d'analgésique. Ensuite il subit des variations nyctémérales et est fonction aussi d'une éventuelle douleur post-opératoire. De toute façon, il semble en moyenne toujours accéléré, atteignant fréquemment 90 à 100 par minute. Le rythme revient à la normale à la 48^e heure, parfois même plus tard, après la crise des gaz.

LA TEMPÉRATURE.

Notée en même temps que la tension, c'est-à-dire toutes les 4 heures pendant les 24 premières heures, puis toutes les 6 heures, elle permet, de façon à peu près constante, de faire les constatations suivantes.

Il existe toujours une hypothermie à la fin de l'intervention, et il semble qu'il y ait une relation entre l'importance de l'abaissement thermique et la durée de l'intervention. Ceci s'explique aisément lorsqu'on pense que le malade étant neuroplégé, la perte thermique par diffusion est d'autant plus grande que l'intervention est plus longue.

La température la plus basse que nous ayons obtenue est de 32°8, elle a été notée à la fin d'une intervention ayant duré 4 heures et au cours de laquelle 6 flacons de sang avaient été perfusés (greffe de carrefour aortique).

L'abaissement moyen de la température à la fin de nos interventions est de 8/10° de degré. Ensuite la remontée thermique est rapide, en 4 à 8 heures, mais modérée, atteignant rarement 38°5 le soir de l'intervention. Par la suite, la température est évidemment fonction des complications qui peuvent survenir, de l'état infectieux du malade, des antibiotiques. Cependant, dans la majorité des cas la température post-opératoire n'excède pas 38°5. Nous avons enregistré seulement :

39°8 après une laparotomie exploratrice pour cancer du pancréas à la 30° heure ;

39°2 à la 36° heure après une greffe de carrefour aortique ;

39°5 à la 36° heure après cystectomie totale chez un insuffisant respiratoire ;

39° à la 26° et à la 40° heure après néphrectomie partielle pour lithiase ;

39° à la 10° heure à la suite d'un frisson après une greffe de carrefour aortique.

LA CONSCIENCE.

Nous avons noté pour chaque malade le délai entre la fin de l'intervention et l'apparition de la conscience, c'est-à-dire le moment où le malade est capable de répondre aux questions, de reconnaître son entourage.

Nous avons obtenu :

40 réveils immédiats ;

46 réveils au bout d'un délai inférieur à 1 heure ;

10 réveils au bout d'un délai inférieur à 2 heures ;

3 réveils retardés, nous en discuterons 2 au sujet des incidents et des accidents.

La moyenne des délais de prise de conscience est de 40 minutes.

A côté de ce délai de prise de conscience, nous avons étudié la durée de la période analgésique ; c'est-à-dire la distance qui sépare les premières douleurs de la fin de l'intervention.

La durée moyenne de l'analgésie post-opératoire est de 5 heures 37 minutes.

Dans 5 cas le malade a commencé à souffrir moins d'une heure après.

Dans 12 cas l'analgésie a duré moins de 2 heures.

Dans 20 cas — — 4 heures.

Dans 34 cas — — 6 heures.

Dans 29 cas — — de 6 à 10 heures.

Dans 9 cas elle a dépassé 10 heures.

La plus longue période d'analgésie a atteint 28 heures.

Les analgésiques post-opératoires :

Dans la majorité des cas, ils sont faits par voie intra-musculaire, le soir et le lendemain de l'intervention. Les jours suivants le malade ne reçoit en général pas de calmants.

Les analgésiques administrés ont été :

Péthidine ;

Péthidine - lévopromazine ;

Péthidine - hydergine ;

Plus rarement Sédol ou Spasmalgine.

Du point de vue quantitatif, les malades ont reçu :

	Premier jour	Deuxième jour
Péthidine 50 mg	16	22
Péthidine 100 mg	24	6
Péthidine 50 + lévopromazine 12,5	10	6
Péthidine 100 + lévopromazine 25		2
Péthidine 50 + hydergine 1/2 ampoule	25	14
Péthidine 100 + hydergine 1 ampoule	6	—
Sédol 1 ampoule	8	10
Spasmalgine 1 ampoule	10	14
Analgésiques divers (salgydal, optalidon, aspirine) . .		2
Pas d'analgésique	1	24

Ces doses paraissent assez modérées en particulier le premier jour. Ce fait s'explique par la durée importante de l'analgésie post-opératoire par prolongation des effets du mélange Ro 40-403 et R 875 injecté pendant l'intervention.

LES GAZ.

Leur horaire par rapport à celui de l'intervention a été soigneusement noté.

L'horaire moyen pour l'émission des premiers gaz est la 49^e heure.

Parmi nos observations nous avons :

- 15 émissions de gaz avant la 36^e heure ;
- 36 émissions de gaz entre la 36^e et la 48^e heure ;
- 36 émissions de gaz entre la 48^e et la 60^e heure ;
- 12 après la 60^e heure.

Dans ces cas nous avons noté le plus souvent une raison pouvant motiver ce retard, qu'elle soit locale ou générale.

L'émission des gaz a eu lieu :

— à la 70^e heure après une colectomie segmentaire pour néoplasme du transverse, chez une femme de 85 ans (obs. 61) ;

— à la 65^e heure après une hémicolectomie droite pour néoplasme de l'angle droit (obs. 59) ;

— à la 68^e heure après une gastrectomie chez un éthylique (obs. 55) ;

— à la 64^e heure après une laparotomie exploratrice pour néoplasme pancréatique (obs. 22).

— à la 70^e heure après une gastrectomie pour cancer (obs. 48) ;

— à la 72^e heure après une gastrectomie pour ulcère avec Dragstedt (obs. 39) ;

— à la 78^e heure après G.E.A. pour néoplasme pancréatique (obs. 13) ;

— à la 76^e heure après un drainage de kyste pancréatique chez un malade en traitement continu par l'atropine (obs. 31) ;

— à la 106^e heure après une recto-sigmoïdectomie chez un malade traité par l'atropine pour pancréatite évolutive (obs. 30) ;

— à la 64^e heure après une sympathectomie droite (obs. 62) ;

— à la 70^e heure après une hystérectomie banale (obs. 25) ;

— à la 80^e heure après cystectomie totale pour tumeur vésicale chez un insuffisant respiratoire de 71 ans (obs. 8).

Il semble donc que, dans la majorité des cas, le retour du transit se soit produit assez précocément. On peut peut-être, dans une certaine mesure, en rendre partiellement responsable, notre mode

d'anesthésie, économique en drogues dépolarisantes et en curares et permettant par son mélange neuroplégique la repolarisation de la cellule intestinale.

LES INCIDENTS ET ACCIDENTS observés au cours de nos interventions.

Les incidents bénins :

Les vomissements : ils sont extrêmement rares et n'ont été notés que 4 fois sur nos 100 observations (obs. 2, 16, 53, 90).

L'agitation du réveil, est exceptionnelle puisque les malades se réveillent avant que réapparaisse la douleur. Elle n'a été notée que 3 fois et dans 2 cas il s'agissait d'éthyliques confirmés (obs. 52, 55, 60).

Les complications pulmonaires sont au nombre de 4.

3 encombrements bronchiques banaux (obs. 5, 7, 73).

Une atélectasie ayant nécessité une broncho aspiration au 4^e jour d'une gastrectomie (obs. 64).

Les accidents. Ils ont été au nombre de 3 et nous en rapportons ici les observations en essayant de les interpréter.

1) Madame A... (obs. 33) 65 ans. Cure d'événtration (Dr CORAJOD). Malade obèse 92 kg, 1 m 55, présentant une énorme événementration entraînant la résection de 200 cm² de surface cutanée.

Anesthésie : penthiobarbital : 45 cg. Célocurine : 80 mg. Intubation N° 12. Gallamine : 55 mg à l'induction sans réinjection au cours de l'intervention. Ro 40-403 : R 875 : 17 cc : 8,5 m de R 875 et 25,5 mmg de Ro 40-403.

Intervention : durée 2 heures 10 mn. Perfusion 500 cc sang. Soluté glucosé 30 % 500 cc - 10 % 500 cc.

En fin d'intervention la malade bouge et ne supporte plus sa sonde, elle est extubée et ramenée dans son lit. On constate alors une nouvelle involution des réflexes, jusqu'à leur abolition complète, et après une brève élévation tensionnelle, une hypotension à 8. La mise en place d'un masque d'anesthésie permettant une respiration assistée pendant 15 mn, puis une respiration spontanée avec un gros débit d'oxygène, améliore rapidement la malade mais elle n'est consciente que 4 heures après. Par ailleurs une transfusion de 500 fait rapidement remonter la tension à son chiffre normal.

Par la suite, suites simples, gaz à la 36^e heure.

Pour ce réveil retardé, plusieurs facteurs peuvent être incriminés :

1° L'état de la malade : obèse et insuffisance respiratoire.

2° La nature même de l'intervention portant sur la musculature abdominale et ayant nécessité une très grande incision.

3° L'anesthésie.

Le penthiobarbital et la gallamine injectés seulement au début ne peuvent pas être incriminés quant au mélange R 875 - Ro 40-403, il n'a entraîné pendant l'opération aucune insuffisance ventilatoire au moins cliniquement décelable. Il est donc difficilement concevable qu'il puisse avoir en post-opératoire de tels effets. Il semble plus vraisemblable de rendre responsable de cet accident l'insuffisance respiratoire de la malade liée à son obésité et aggravée par l'intervention et l'absence de ventilation instrumentale qui n'a pu être réalisée ce jour-là pour des raisons techniques.

2) Monsieur G... Pierre (obs. 50), 57 ans. Gastrectomie d'urgence pour ulcère duodénal hémorragique (Dr CORAJOD). Insuffisance respiratoire pour laquelle on n'a aucune notion étiologique (sclérose d'Hamann Rich?). L'urgence de l'intervention ne permet pas de pratiquer d'examen de la fonction ventilatoire, on note simplement une dyspnée importante survenant tant au repos qu'à l'effort, une déformation thoracique évocatrice et un temps d'apnée volontaire de 7 secondes seulement.

Prémédication : diparcol-dolosal dans 250 cc de soluté glucosé, hypertonique à 30 %, auxquels on ajoute 20 unités d'insuline, potassium et calcium (1 gramme), vitamines K1 et B6.

Intervention : Penthiobarbital : 50 cg. Célocurine : 80 mg. Intubation : sonde 13. Gallamine : 40 mg. Ro 40-403 : 3 mg. R 875 : 1 mg.

Aucune drogue n'est rajoutée pendant l'intervention qui dure 2 heures 15 minutes, et une perfusion de 500 cc de sang est installée. Il existe manifestement malgré la respiration assistée, une hypercapnie per-opératoire qui se prolonge après l'intervention. Le malade transpire et ne peut être extubé. La tension artérielle est à 15 et le pouls à 110.

Une demi-heure après la fin de l'intervention, on décide devant la persistance de l'hypercapnie de mettre le malade sous R.P.R. avec les constantes suivantes :

oxygène : 8 litres/minute
fréquence : 18
pressions : — 5 et + 9

On assiste alors à une chute tensionnelle par hyperventilation que l'on corrige, mais 30 minutes après le début de la respiration artificielle le malade est sec, a récupéré ses réflexes et lutte contre l'appareil, au bout de 90 minutes, il est parfaitement conscient.

Plus tard, suites simples : gaz à la 55^e heure.

Dans ce cas, il ne semble pas que l'on puisse incriminer les drogues injectées puisqu'elles ne le furent qu'au tout début de l'intervention et en quantité minime, mais simplement regretter que la respiration instrumentale n'ait été instituée dès le début de l'intervention chez ce grand insuffisant respiratoire, malgré l'absence de constantes spirométriques.

3) Monsieur P... Pierre (obs. 57), 76 ans. Greffe de carrefour aortique d'urgence pour anévrisme fissuré de l'aorte abdominale. Intervention (Dr MELEY).

Il s'agit d'un malade porteur d'une importante insuffisance respiratoire par bronchite chronique et d'une arythmie complète.

Intervention : durée 2 heures 30.

Penthiobarbital : 25 cg.

Succinylcholine : 45 mg. Intubation N° 13.

Gallamine : 100 mg.

Ro 40-403 : 12 mg - R 875 : 4 mg.

Toutes ces drogues sont injectées dans la première demi-heure de l'intervention, au moment de l'adaptation du malade au R.P.R. réglé à 10 litres par minute (6 litres de protoxyde d'azote, 4 litres d'oxygène).

Pendant l'intervention, le malade qui reçoit 6 flacons de sang, conserve une tension remarquablement stable, sans accuser de chute tensionnelle au moment des déclampages.

En fin d'intervention, le malade pousse, pour rendre plus aisée la fermeture pariétale, on injecte 40 mg de succinylcholine. On constate alors que la ventilation spontanée est insuffisante, (4 litres par minute). L'assistance ventilatoire est alors prolongée. Pendant 6 heures, on assiste à plusieurs réveils successifs au cours desquels le malade lutte contre l'appareil ; on tente alors chaque fois d'arrêter le respirateur, mais la ventilation spontanée du malade est insuffisante et chaque fois, apparaissent des signes d'hypercapnie.

Au bout de 6 heures, malgré 2 flacons de sang, on assiste à une chute tensionnelle irréversible et le décès se produit en 2 heures.

Dans ce cas, on peut incriminer :

— Le mauvais état général du sujet : âgé, insuffisance respiratoire, porteur d'un terrain vasculaire à manifestations multiples : arythmie complète, anévrisme aortique.

— La gravité de l'affection et de l'intervention.

— La responsabilité de la succinylcholine injectée en fin d'intervention : celle-ci semble peu probable, car ce malade avait été transfusé, au moins partiellement avec du sang frais.

On peut, semble-t-il à un plus juste titre, accuser la transfusion massive chez un vieillard, avec son apport exagéré d'ions acides :

— sa surcharge en chlorure de sodium et en potassium ;

— la diminution de la prothrombine qu'elle entraîne.

Et par ailleurs, on connaît la gravité extrême de la maladie causale.

Telles sont nos observations, à la lumière desquelles nous avons essayé de tirer quelques conclusions et que nous avons réunies dans le tableau suivant :

N°	Nom - Âge Diagnostic	Antécédents	Nature de l'intervention - durée	Pentho-Curare	Mélange en cm ³	Réveil	Analgésie Durée	Gaz Heure	Incidents - Accidents
1.	M. B..., 62 ans. Artérite des M.I.		Grefe de carrefour aortique 3 h. 45.	40	14 cc	1 h. 45	8 h. 00	56°	
2.	Mme F..., 29 ans. Lithiase rénale gauche.	Pleurésie séro - fibrineuse.	Néphrectomie polaire inférieure, 2 heures.	50	6 cc	2 h. 00	2 h. 30	51°	Vomissements.
3.	M. F..., 78 ans. Cholécystite calculeuse + cancer des voies biliaires.		Cholécystectomie. 1 h. 30.	25	14 cc	1 h. 00	5 h. 00	38°	
4.	M. P..., 40 ans. Troubles post-gastrectomie.		Transposition de l'anse efférente après gastrectomie, 3 h.	50	16 cc	1/2 h.	5 h. 30	60°	
5.	M. C..., 55 ans. Kyste pancréatique.	Ethylisme.	Drainage interne par anastomose kysto-gastrique, 1 h. 30.	40	12 cc	1/2 h.	5 h. 30	60°	Encombrement broncho pulmonaire au 2 ^e jour.
6.	Mme B..., 64 ans. Lithiase du cholédoque.		Sphinctérotomie. 2 h. 15.	35	10 cc	immédiat	4 h. 45	48°	Hypotension à la 5 ^e heure.
7.	M. C..., 38 ans. Maladie de Bierger.		Surrénalectomie gauche, 1 h. 15.	50	8 cc 1/2	1 h. 00	0	44°	Transfusion 250 cc. Encombrement broncho pulmonaire.
8.	M. P..., 71 ans. Néoplasme vésical.	Insuffisance respiratoire par silicose. S.L.A.	Cystectomie totale. 4 h. 15.	50	20 cc	2 h. 00	5 h. 00	80°	Aspiration au 2 ^e jour pour ballonnement abdominal.
9.	M. N..., 46 ans. Ulcère duodénal.		Dragstedt + Peau. 2 h. 30.	45	7 cc	2 h. 30	4 h. 30	55°	
10.	Mme A..., 78 ans. Lithiase vésiculaire.		Cholécystectomie. 1 h. 30.	25	8 cc	2 h. 00	5 h. 00	45°	
11.	Mme R..., 73 ans. Lithiase vésiculaire.	Obésité. Hypertension.	Cholécystectomie. 2 heures.	30	12 cc	1/2 h.	4 h. 30	52°	
12.	M. B..., 53 ans. Artérite des Mem. inf.		Grefe de carrefour aortique, 3 h. 15. R.P.R.	30	13 cc	immédiat	4 h. 00	59°	
13.	M. C..., 60 ans. Sténose pylorique par néo pancréatique.		G.E.A. 2 heures.	40	6 cc	2 h. 00	11 h. 00	78°	

N°	Nom - Age Diagnostic	Antécédents	Nature de l'intervention - durée	Pento-Curare	Mélange en cm ³	Réveil	Analgésie Durée	Gaz Heure	Incidents - Accidents
14.	Mme B..., 63 ans. Néo recto-sigmoïdien avec blocage urétéral.		Laparotomie exploratrice + AIG. 1 h.	40	8 cc	1 h. 00	11 h. 00	— 60°	
15.	Mme B..., 80 ans. Lithiase du cholédoque.	Obésité. Hypertension.	Drainage de Kehr. 1 h. 50.	40	7 cc	1 h. 30	7 h. 30	38°	
16.	M. M..., 54 ans. Ulcère de la P.C. rée.	Lithiase rénale opérée.	Gastrectomie. Peau. 2 heures.	35	12 cc	1 h. 00	9 h. 30	60°	Vomissements.
17.	M. P..., 55 ans. Néoplasme du côlon G.	Colectomie segmentaire gauche.	Fermeture de cœcostomie. 1 h. 15.	50	12 cc 1/2	immédiat	5 h. 00	60°	
18.	Mme C..., 67 ans. Ictère par néo. du pancréas.	Ethylisme. Eczéma.	Cholécysto + gastrotomie. 40 minutes.	35	9 cc	1 h. 00	7 h. 00	60°	
19.	Mme B..., 50 ans. Kyste de l'ovaire gauche + myomes.	Obésité. Eczéma.	Hystérectomie subtotale + castration G. 1 h. 45.	40	10 cc	immédiat	10 h. 00	50°	
20.	M. B..., 39 ans. Ulcère duodénal.		Gastrectomie. Finster. 2 heures.	50	15 cc	1 h. 00	8 h. 00	50°	
21.	Mme R..., 68 ans. Néo de l'antré gastrique.		Gastrectomie. Finster. 3 heures.	30	16 cc	1 h. 00	9 h. 00	60°	
22.	Mlle D..., 63 ans. Néo. pancréatique propagé à la rate.	Biermer.	Laparotomie exploratrice + Kysto - gastrostomie. 1 h. 15.	25	7 cc	immédiat	9 h. 00	64°	
23.	M. A..., 37 ans. Sténose pylorique ulcéreuse.		Gastrectomie. Finster. 2 h. 30.	55	16 cc	immédiat	9 h. 00	48°	
24.	Mme F..., 74 ans. Ictère par rétention néo. des voies biliaires.		Cholécysto - duodénostomie. 1 h. 30.	35	9 cc	1 h. 30	10 h. 30	40°	

25.	Mme B..., 45 ans. Myomes utérins.	Hystérectomie, 60 minutes.	35	60	5 cc	1 h. 00	5 h. 00	70°
26.	Mme T..., 42 ans. Coelostomie d'urgence pour volvulus cœcal.	Hémicolectomie droite. 3 h. 30.	35	80	20 cc	30 mn.	3 h. 30	36°
27.	M. M..., 60 ans. Ulcère post-bulbaire.	Gastrectomie. Finsterrer, 3 heures.	50	120	20 cc	1 h. 00	6 h. 00	42°
28.	M. B..., 55 ans. Artérite oblitérante.	Greffe de carrefour by-pass, fémoro-poplite droit, by-pass fémoro-poplite gauche.	50	100	8 cc	30 mn.	2 h. 30	60°
29.	M. S..., 35 ans. Ulcère duodénal.	Dragstedt, Hémigastrectomie. 3 heures.	50	100	20 cc	immédiat	4 h. 00	40°
30.	M. M..., 70 ans. Polype rectal en voie de dégénérescence.	Pancréatite évolutive Recto - sigmoïdectomie. 2 h. 15.	40	80	11 cc	1 h. 30	6 h. 30	106°
31.	M. B..., 30 ans. Récidive de pseudokyste pancréatique.	Kysto - duodénostomie. 2 heures.	35	80	21 cc	immédiat	1 h. 30	76°
32.	M. V..., 62 ans. Néoplasme du colon iliaque gauche.	Néoplasme pulmonaire secondaire. 50 minutes.	35	80	8 cc	30 mn.	6 h. 00	36°
33.	Mme A..., 65 ans. Eventration.	Obésité. Insuffisance respiratoire. Cure d'éventration. 2 heures 10.	45	55	17 cc	4 h. 00	11 h. 00	36°
34.	M. A..., 49 ans. Enorme néo. du rein gauche (16 kg.).	Néphrectomie. 3 h. 30.	55	70	16 cc	30 mn.	28 h. 00	42°
35.	Mme M..., 58 ans. Lithiase cholécystienne.	Sphinctérotomie. 2 h. 15.	35	120	9 cc	1 h. 00	6 h. 00	60°
36.	Mlle B..., 63 ans. Lithiase vésiculaire.	Cholécystectomie. 1 h. 30.	40	80	10 cc	1 h. 00	24 h. 00	60°

Hypotension à la 8^e heure.
Transfusion 500 cc.

Réveil retardé. Hypocapnie suivie d'hypotension. Assistance respiratoire. Transfusion 500 cc.

N°	Nom - Age Diagnostic	Antécédents	Nature de l'intervention - durée	Pento-Curare	Mélange en cm ³	Réveil	Analgésie Durée	Gaz Heure	Incidents - Accidents
37.	M. V..., 16 ans. Hypertension portale.	Anastomose spléno-rénale.	- Anastomose mésentérique cave, 3 h. R.P.R.	35	120	immédiat	3 h. 00	55°	—
38.	Mme B..., 44 ans. Néo, corps utérin.		Hystérectomie totale, 1 h. 30.	50	120	1 h. 00	4 h. 00	55°	—
39.	M. K..., 28 ans. Ulcère duodénal.	Perforation : suture.	Dragstedt + Pean, 2 heures.	50	80	30'	4 h. 30	72°	—
40.	M. A..., 35 ans. Ulcère duodénal.		Gastrectomie. Finster, 2 h. 3/4.	60	100	immédiat	4 h. 00	50°	—
41.	M. F..., 53 ans. Ulcère duodénal.	Ethylisme.	Gastrectomie... Finster, 2 h. 15.	45	120	immédiat	4 h. 00	60°	—
42.	Mme P..., 53 ans. Récidive de néo. du col.	Obésité.	Exentération pelvienne postérieure, 3 h. 15.	50	100	immédiat	4 h. 30	60°	—
43.	Mme T..., 62 ans. Lithiase du cholédoque.		Cholédoco - duodéno- stomie, 2 h.	40	80	immédiat	2 h. 00	43°	—
44.	Mme P..., 73 ans. Syndrome ulcéreux.		Laparotomie exploratrice. Gastrectomie. Biopsie hépatique, 1 heure.	35	35	immédiat	4 h. 00	40°	—
45.	M. B..., 56 ans. Ulcère du bulbe.	Ethylisme.	Gastrectomie. Finster, 2 h. 30.	50	140	immédiat	5 h. 00	42°	—
46.	Mlle L..., 19 ans. Minkowski - Chauffage.		Splénectomie, 45'.	50	80	1 h. 00	5 h. 00	50°	—
47.	Mme L..., 35 ans. Lithiase biliaire.		Cholécystectomie, 1 h. 30.	50	80	immédiat	7 h. 00	42°	—
48.	M. B..., 75 ans. Néo. gastrique.	Bronchite chronique.	Gastrectomie. Pean, 1 h. 45.	45	80	30'	5 h. 30	70°	—
49.	Mme B..., 55 ans. Néo. vésiculaire, sténose duodénale et ictère.		G.E.A. 1 h. 15.	50	40	immédiat	6 h. 00	54°	—

50.	M. G..., 57 ans. Ulçère duodénal hémorragique.	Enorme insuffisance respiratoire d'étiolo- gie X.	Gastrectomie d'ur - gence, Finsterer. 1 h. 3/4.	50	40	2 cc	6 h. 30	15 h. 00	55°	Réveil retardé par hypercapnie. R.P.R.
51.	Mme F..., 52 ans. Prolapsus génital.		Triple opération à la Française. 1 h. 3/4.	50	120	18 cc	2 h. 00	6 h. 30	53°	
52.	M. L..., 53 ans. Néoplasme gastri- que.	Cirrhose éthylique.	Gastrectomie totale 3 heures.	40	100	10 cc	immédiat	4 h. 00	34°	Agitation.
53.	Mme F..., 34 ans. Lithiase rénale bi- latérale.	Azotémie (3 g. 80 à l'entrée), 1 g. 60 à l'intervention.	Pyélotomie inférieure à gauche, 2 heures.	30	40	14 cc	immédiat	1 h. 30	42°	Vomissements.
54.	M. A..., 64 ans. Hématémèse par ulcère duodénal.	Hypertension.	Gastrectomie. Finste- rer. 2 heures.	50	140	13 cc	1 h. 00	4 h. 00	42°	
55.	M. B..., 53 ans. Ulçère de la P.C.	Ethylisme.	Gastrectomie. Pean. 1 h. 45.	35	120	13 cc	2 h. 00	4 h. 00	68°	Agitation.
56.	Mme P..., 64 ans. Ictère par néo. du pancréas.		Laparotomie, 40 minu- tes.	40	80	6 cc	immédiat	6 h. 00	34°	
57.	M. P..., 76 ans. Anévrysme fissuré de l'aorte abdomi- nale.	Arrhythmie complète. Insuffisance respiratoi- re.	Greffes de carrefour aortique d'urgence. 2 h. 30. R.P.R.	25	100	6 cc				Décès 11 h. après.
58.	M. C..., 57 ans. Pancréatite chroni- que.	1954 : Gastrectomie pour néo P.C. 1959 : adénopathies cervicales bacillaires.	Splanchnicectomie gauche, 1 h. 15.	50	100	13 cc	immédiat	4 h. 00	28°	
59.	M. M..., 47 ans. Néo. de l'angle D.	Cœcostomie pour oc- clusion aiguë.	Hémicolectomie D. 2 h. 30.	35	100	20 cc	immédiat	3 h. 00	65°	
60.	Mme R..., 73 ans. Sigmoidite.		Cœcostomie segmen- taire. 2 heures.	40	80	7 cc	immédiat	3 h. 00	48°	Agitation.
61.	Mme M..., 85 ans. Néo. du transver- se.	Cœcostomie pour oc- clusion.	Cœcostomie segmen- taire, 1 h. 30.	20	60	5 cc	immédiat	7 h. 00	70°	
62.	Mme L..., 65 ans. Artérite des M.I.	Arrhythmie complète. Pontage fémoro - po- plé droit.	Sympathectomie D. 1 heure.	45	80	9 cc	immédiat	4 h. 00	64°	Bradypnée per-opéra- toire transitoire à 7 mment/m.
63.	Mme G..., 64 ans. Lithiase vésiculaire.		Cholécystectomie. 1 h. 15.	35	40	3 cc	immédiat	5 h. 00	48°	

N°	Nom - Age Diagnostic	Antécédents	Nature de l'intervention - durée	Pento-Curare	Mélange en cm ³	Réveil	Analgésie Durée	Gaz Heure	Incidents - Accidents
64.	M. S..., 57 ans. Ictère par rétention Lithiase résiduelle et secondaire de stase avec oddite.		Spincièreotomie. 2 h. 15.	40	80	12 cc	immédiat	4 h. 00	60° Atélectasie au 4 ^e jour.
65.	M. B..., 53 ans. Pseudo - anévrysme au niveau d'un pontage aorto fé- moral droit.		Réinsertion de prothèse avec patch veineux. 3 h. 15.	30	110	9 cc	immédiat	8 h. 00	34°
66.	M. J..., 65 ans. Néo. étendu de P.C.		Gastrectomie totale avec interposition jé- junale. 4 h. 10. R.P.R.	40	100	10 cc	30'	0 h. 00	44°
67.	M. P..., 35 ans. Ulcère duodénal.	Ethylique.	Gastrectomie. Finste- rer. 2 h. 30.	50	120	11 cc	immédiat	8 h. 00	48°
68.	M. M..., 63 ans. Kc de l'anfre.		Gastrectomie. Finste- rer. 2 h. 30.	50	100	12 cc	40'	0 h. 00	46°
69.	M. P..., 32 ans. Ulcère duodénal.		Dragstedt + G.E.A. 1 h. 45.	50	120	21 cc	immédiat	2 h. 00	40°
70.	M. A..., 37 ans. Ulcère duodénal.		Dragstedt + Finste- rer. 2 h. 50.	50	130	14 cc	immédiat	5 h. 00	56°
71.	Mme B..., 70 ans. Lithiase vésiculaire.	Obésité.	Cholécystectomie. 1 h. 45.	40	60	8 cc	1 h. 00	3 h. 00	40°
72.	M. D..., 52 ans. Ulc. duodénal hé- morragique.		Gastrectomie. Finste- rer. 2 h. 15.	45	120	12 cc	immédiat	4 h. 00	48°
73.	M. B..., 76 ans. Lithiase du cholé- doque.		Cholédoco - duodé- nostomie. 2 h. 30.	45	100	12 cc	45'	6 h. 00	55°
74.	M. S..., 68 ans. Ulcère de P.C.		Gastrectomie. Pean. 2 h. 30.	50	100	9 cc	30'	3 h. 00	46° Encombrement bron- cho-pulmonaire.

75.	Mme L..., 58 ans. Œsophagite peptique par reflux.	Gastropexie pariétale pour hernie hiatale. + pyloroplastie. 1 h. 15.	30	90	8 cc	30'	0 h. 00	34°
76.	Mme G..., 79 ans. Volumineuse hernie ombilicale.	Obésité + petit dia-Cure radicale. 1 h. 30.	25	20	6 cc	45'	6 h. 00	46°
77.	M. O..., 65 ans. Néo. sigmoïdien.	Colectomie segmentaire. 1 h. 45.	40	40	8 cc	30'	7 h. 00	58°
78.	M. H..., 32 ans. Ulcère duodénal.	Gastrectomie. Finsterrer. 2 h. 30.	40	100	15 cc	30'	0 h. 00	40°
79.	Mme S..., 74 ans. Hernie hiatale.	Cure par voie abdominale. 2 h. 10.	30	60	9 cc	1 h. 00	8 h. 00	36°
80.	Mme P..., 62 ans. Néo. sigmoïde.	Colectomie segmentaire. 2 h. 15.	40	100	10 cc	30'	6 h. 00	46°
81.	M. C..., 52 ans. Fistule sigmoïdo-vésicale par sigmoïdite.	Colectomie segmentaire. 2 h. 45.	50	140	13 cc	immédiat	3 h. 00	58°
82.	M. D..., 50 ans. Ulcère de P.C.	Gastrectomie. Finsterrer. 2 h. 30.	45	110	11 cc	immédiat	3 h. 00	46°
83.	M. M..., 24 ans. Ulcère duodénal.	Drägstet + Pean. 2 heures.	40	100	16 cc	45'	8 h. 00	54°
84.	Mme R..., 35 ans. Lithiase vésiculaire + pancréatite.	Cholécysectomie. 1 h. 45.	35	80	8 cc	30'	3 h. 00	36°
85.	M. G..., 73 ans. Anévrysme fissuré iliaque G.	Coxa gia D, avec ab-Pontage iliofémoral + endo anévrysmographie. 2 h. 30. R.P.R.	25	90	15 cc	45'	14 h. 00	50°
86.	M. R..., 55 ans. Ulcère de P.C.	Gastrectomie. Pean. 1 h. 45.	35	120	18 cc	immédiat	5 h. 00	46°
87.	M. R..., 40 ans. Ulcère angulus.	Gastrectomie. Pean. 1 h. 50.	35	100	20 cc	45'	3 h. 00	46°
88.	M. B..., 48 ans. Hémorragie ulcéreuse (ulcus bulbaire).	Thoracoplastie G (6 Gastrectomie, Finstères). Insuffisance respiratoire + +.	25	50	12 cc	immédiat	7 h. 00	50°

N°	Nom - Age Diagnostic	Antécédents	Nature de l'intervention Durée	Pento-Curare	Mélange en cm ³	Réveil	Analgésie Durée	Gaz Heure	Incidents - Accidents
89.	Mme C..., 75 ans. Néogastrique.		Gastrectomie. Pean. 2 h, 15.	35	80	immédiat	3 h. 00	58°	
90.	Mme R..., 62 ans. Lithiase vésiculaire.	Tachycardie paroxys- tique.	Cholécystectomie. 2 h, 15.	40	80	30'	3 h. 00	40°	Vomissements.
91.	M. A..., 32 ans. Ulcère du bulbe.		Dragstedt + Pean. 1 h, 50.	35	100	30'	2 h. 00	40°	
92.	M. G..., 64 ans. Ulcère du bulbe.	Silicose. Insuffisance respiratoire.	Gastrectomie. Finste- rer, 2 h, 15.	30	90	45'	3 h. 30	47°	
93.	Mme L..., 34 ans. Oddite résiduelle.	Hydronéphrose G. Cholécystectomie antérieure.	Sphinctérotomie. 2 h, 30.	35	110	immédiat	5 h. 00	45°	
94.	Mme V..., 31 ans. GEU, droite.		Selpingectomie Dte. 1 h, 15.	30	60	30'	7 h. 00	34°	
95.	Mme P..., 62 ans. T. de l'ovaire.		Laparotomie + injec- tion intra-aortique de caryolysine. 1 h, 10.	30	60	45'	3 h. 00	30°	
96.	M. N..., 66 ans. Artérite des m. inf.		Sympathectomie lom- baire droite, 1 h, 15.	35	90	immédiat	3 h. 00	34°	
97.	M. F..., 48 ans. Néo. sigmoïde.		Colectomie segmen- taire. 1 h, 50.	40	90	immédiat	5 h. 00	46°	
98.	Mme D..., 33 ans. Volvulus sigmoïde.		Réséction. 1 h, 50.	25	90	30'	5 h. 00	35°	
99.	Mme L..., 65 ans. Cholécystite aiguë.		Cholécystectomie. 1 h, 30.	30	80	45'	5 h. 00	33°	
100.	M. P..., 45 ans. Rupture traumati- que de rate.	Ethylique.	Splénectomie. 1 h, 15.	35	120	30'	6 h. 30	55°	

CONCLUSIONS

1) L'ère de l'anesthésique puissant et unique devrait être révoquée. On lui préfère actuellement un ensemble de drogues à action sélective agissant aux différents étages de la sensibilité et de la conscience.

2) Les barbituriques et en particulier le Pentio-barbital, s'ils sont des narcotiques acceptables, ne peuvent en aucun cas procurer le relâchement musculaire, l'analgésie et la protection neuro-végétative nécessaires. Ils exposent par ailleurs aux accidents dus à leur action vagotonique. La narcose qui n'est pas indispensable ne doit faire appel qu'à des doses minimales de barbituriques ou d'autres substances narcotiques (hydroxydione - chloréthiazol - hydroxybutyrate de sodium).

3) Par contre, la protection neuro-végétative est indispensable au cours de l'agression que constitue l'acte opératoire.

4) Le chlorprotixène, par ses propriétés vagolytiques, sympatholytiques, sédatives, antihistaminiques, et repolarisant cellulaire, assure une des meilleures protections.

5) L'énorme intérêt des analgésiques n'est plus à démontrer. Le dextromoramide, un des plus puissants d'entre eux, est d'un intérêt incomparable, d'autant plus que son effet dépresseur sur la respiration, sa seule action néfaste, est annihilé par l'association avec le chlorprotixène.

6) Nous avons employé une technique univoque comprenant une association de Dextromoramide (5 mg) Chlorprotixène (15 mg) Eau distillée qsp 10 cc injectés de façon fractionnée et à la demande qui, malgré son imperfection, présente des avantages de simplicité et d'uniformité. En outre :

a) en per-opératoire : elle assure une tension relativement stable sans chutes importantes, et un pouls dont la fréquence est aussi relativement fixe, quoiqu'un peu élevée.

b) En post-opératoire, on n'obtient pas d'hypotension impressionnante, les variations tensionnelles étant toujours modérées, liées aux alternatives de veille et de sommeil, de souffrance et d'analgésie.

c) Après une tachycardie initiale, le pouls reprend rapidement sa valeur normale ; il en est de même de la température, qui, abaissée en cours d'intervention, rejoint vite un chiffre normal.

d) La conscience réapparaît rapidement après la fin de l'intervention alors que l'analgésie se poursuit pendant de nombreuses heures, expliquant l'absence d'agitation.

e) La reprise du transit est le plus souvent précoce.

f) Outre les incidents et accidents rapportés dans ce travail, les 1.500 anesthésies qui ont été pratiquées avec cette méthode n'ont entraîné aucun décès per-opératoire.

S'il est bien reconnu que l'association Ro 40-403 - R 875 est une des meilleures méthodes de neuroleptanalgie, cette technique simple et rapide, se montre la plupart du temps extrêmement satisfaisante et d'une inocuité intéressante. Ses qualités tiennent surtout à l'absence d'agitation post-opératoire, à l'extrême rareté des vomissements et à la rapidité de la reprise du transit.

Vu et approuvé :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
CREYSSEL.

Vu et Permis d'imprimer.

LYON, le 6 Avril 1963

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALVAREZ-UDE (F.). — Algunas características fundamentales de la clinica del Palfium. *Medicamenta* 1957, 15, 314-315.
- ASSAF (Th.). — Essais préliminaires sur les effets respiratoires du R 875 en anesthésie. *Acta de l'institut d'Anesthésiologie*, 1957, 6, 185-198.
- ATISSO (M.). — Quelques données expérimentales sur la fixation du R 875 dans l'organisme. *Montpellier Médical*, 1959, 55, 380-388.
- BARBIZET. — Comparaison de l'effet antalgique du R 875 avec d'autres médicaments par l'épreuve de l'onglée. Communication à la Société de thérapeutique : séance du 19 juin 1957 - *Presse médicale*, 9-10, 1957, 65-72, 1621.
- BARRIER (G.). — Utilisation d'un nouveau neuroplégique en chirurgie digestive majeure : le Taractan Ro 40-403. Thèse, Paris, 1960.
- BATTEGAY (R.) et GNIRSS (F.). — Palfiumsucht *Praxis*, 1957, 48, 646.
- BENGT et FRIES. — Le Palfium en pratique chirurgicale. *Svenska Lakartidningen*, 1958, 55, 1479.
- BENT PETERSEN. — Palfium, un nouvel analgésique : (Centre du radium Aarhus). *Ugeskrift for Laeger*, 1959, 9.
- BLOMSTEDT (B.). — Palfium Respiratory depression *Svensnska Lakartidningen*, 1959, 9.
- BOITELLE (G. et Cl.). — A propos d'un nouveau neuroplégique, le Ro 40-403. Ses applications en psychiatrie. Société Médico-psychologique. Séance du 13 juillet 1959.

BOUYARD (M.P.). — Place du Pyrrolamidol parmi les analgésiques. Montpellier médical, 1959, 55, 375-379.

CAHAL, LEEDS. — Activité analgésique du R 875 chez des étudiants volontaires. British J. Pharmacologie, 1958, 13, 350.

CAHN (J.), HEROLD (M.). — Etude pharmacologique du Ro 40-403. Aggressologie, 1960, 1-3, 235-246.

DU CAILAR (J.). — Intérêt du Pyrrolamidol en anesthésiologie. Montpellier médical, 1959, 55, 374.

DU CAILAR (J.). — Les effets respiratoires du Pyrrolamidol : discussion planifiée. Montpellier médical, 1959, 55, 418-430.

DU CAILAR (J.). — La protection dans l'ataralgésie. Aggressologie, 1962, 3. Numéro spécial, 45-48.

DU CAILAR (J.), ATISSO (M.), RIOUX (J.), HERAIL (J.) et MALATERRE (J.). — Essais cliniques d'un nouveau neuroplégique, le Ro 40-403. Communication à la Société Française d'anesthésie et d'analgésie. Séance du 28 février 1960. - Aggressologie, 1960, 1-3, 255-263.

DU CAILAR (J.), LEVY (A.), ATISSO (M.), DURAND (M.). — Les variations de l'excitabilité neuromusculaire sous l'influence de quelques lytiques : relations avec l'équilibre ionique. Anesth. analg. réan., 13, 2.

DU CAILAR (J.), VERNETTE (M.), HERAIL (J.), RIOUX (J.). — A propos du Pyrrolamidol : place actuelle de l'analgésie dans le complexe dit Anesthésie générale. Anesth. analg. réan., janv.-fév. 1959, 16-1, 141-154.

CALESNICK (B.). — An evaluation of two new analgesics (Dextomoramide and racemoramide) in healthy patients and in patients with chronic pain. J. Chronic Disease, 1959, 10, 58.

CARA (M.). — Discussion et discussion planifiée sur les effets respiratoires du Pyrrolamidol. Entretiens d'anesthésiologie de Montpellier, 17.1.59. Montpellier médical, avril 1959, 4.

DE CASTRO (J.), MUNDELEER (P.). — Neuroleptanalgesie. Aggressologie, 1962. T. III, n° spécial, p. 7-11.

- DE CASTRO (J.), MUNDELEER (P.), LIORTHOR Mme). — Pratique de neuroleptanalgésie (remarques générales, techniques et schémas). *Agressologie*, 1962. T. III, n° spécial, 29-37.
- CHAUCHARD (P.), MAZOUÉ (H.). — Comparaison de l'action sur les centres nerveux des deux analgésiques morphine et Pyrrolamidol. *C. R. Soc. de biologie*, 1959, 153, 741-743.
- CHAUCHARD (P.), MAZOUÉ (H.). — Les effets chroniques de la morphine et du Pyrrolamidol sur les centres nerveux. *C. R. Soc. de biologie*, 1960, 154, 506-507.
- COCCHI (A.). — R. 875 un nuevo analgesico heroico. *La Semana Medica*, 1958, 112, 497.
- Colloque international sur la neuroleptanalgésie Ostende Agressologie, 1962. Tome III. N° spécial.
- CONSTANTIN (B.). — L'analgésie per-opératoire au Pyrrolamidol. *Médecine Tropicale*, 1960, 20, 742-752.
- CREYSSEL (J.), DELEUZE (R.) et LECORDIER (M.). — Intérêt du Palfium au cours des périodes per et post-opératoires. Importance de l'analgésie dans le complexe anesthésie générale. *Lyon Chir.*, 1960, 56, 604-610.
- DELIGNE (P.). — Nouveaux neuroleptiques dans différents types d'anesthésie sans narcose ou d'anesthésie vigile. *Agressologie*, 1961, 2-4, 363-370.
- DELIGNE (P.). — Utilisation du Ro 40-403 en anesthésiologie neuro-chirurgicale. Rapport remis le 30 juillet 1960 aux Laboratoires Roche (non publié).
- DELIGNE (P.), GILLES (M.R.). — Le dextro 2-2-diphenyl-3-méthyl-4 morpholinobutyrylpyrrolidine R 875. Essais préliminaires en clinique chirurgicale. *Anesthésie Analgésie*, 1957, 14, 51-63.
- DOUTRIAUX (J.). — Association Palfium Taractan en Anesthésiologie. *Journal des sciences médicales de Lille*. Févr. 1962, 2.
- DYRBERG (V.), ANDERSEN (E.W.). — Copenhague Analgésie post-opératoire. Analgésie post-opératoire avec le R 875. *Acta chir. Scandinav.*, 1958, 115, 243-248.

- FROMMEL (Ed.), FLEURY (C.), SCHMITT-GINZKEY (Y.). — De la force analgésique des corps dits morphiniques en comparaison avec la morphine. *Helv. physiol. Acta*, 1959, 17, 37-75.
- GARCIA-VALDECASAS (Fr. Fr.). — Estudio farmacologico del R 875. *Medicamenta*, 1957, 314, 293-298.
- GORDONOFF (T.). — Palfium, ein Analgesicum ohne Suchtgefahr *Praxis*, 1959, 48, 136.
- GREEN (A.P.). — Comparative effects of analgesics on pain threshold respiratory frequency and gastrointestinal propulsion. *British J. Pharmacol.*, 1959, 14, 26.
- GUERIN (J.). — Contribution à l'étude clinique de l'emploi du Palfium en anesthésiologie. A propos de 3.600 cas. Thèse, Paris, 1962.
- HAZARD (R.), BOISSIER (J.R.). — Analgésiques centraux : le dextrom oramide. *La Gazette médicale de France*, 1960, 67, 1334.
- HEROLD (J.), ALANO, MATHIS, CAHN. — Les narcotiques non barbituriques sont-ils des agents anesthésiques? *Anesth. Analg. Réan.* Nov.-Déc., 1959, 5-16, 1000-100.
- HUGUENARD (P.). — Pharmacologie des phénothiazines utilisées en anesthésiologie. *Anesth. Analg. Réan.*, mars-mai 1958, 15.
- HUGUENARD (P.). — Narcose, ataralgie, cocktail lytique : définitions et indications respectives. *Anesth. Analg. Réan.*, janv. 1959, 16, 1-110.
- HUGUENARD (P.). — Pharmacologie des opiacés et de leur substituts. Exposés d'anesthésiologie à l'usage des praticiens et des étudiants, 2 volumes, tome 2, page 144, Masson et Cie, édit., Paris, 1960.
- HUGUENARD (P.), MELON. — Essais cliniques d'une drogue supposée neuroplégique. *Anesth. Analg.*, nov. déc., 1958, 15-5, 984-993.
- IUSEM (M.), MOHADEB (M.). — Nuestra experiencia con un nuevo analgesico de síntesis R 875. *La Prensa Medica Argentina*, 1959, 46, 407.
- JAGUENEAU (A.), JANSSEN (P.). — *Arch. Inter. Pharmacodyn.*, 1956, 106, 199.

- JANSSEN (P.). — A new serie of potent analgesics. J. Am. Ch. Soc., 1956, 15, 3862.
- JANSSEN (P.). — Verhandeligen der Koninklijke Vlaamse Akademie vorr. Geneeskunde var Belgie, 1956, 18, 136.
- JANSSEN (P.). — Ove de pharmacologie van een reeks propylaminen. Proefschrift Geaggregeerde Hoger Onderwijs Pharmacologie Univ. Gent., These d'Agregation en Pharmacologie, Universite de Gand., 1956.
- JANSSEN (P.), JAGENEAU (A.). — A new serie of potent analgesics : dextro 2 ; 2 diphenyl-3-methyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine and related Amides. J. Pharm. and Pharmacol., 1957, 9-6, 381-400 et 1958, 10, 1-14.
- JANSSEN (P.), ZIVKOVIC (D.), DEMOEN (P.), DE JONGH (D.K.), Van PROOSDIJ, HARTZEMA (E.G.). — Arch. Inter. Pharmacodyn., 1955, 103, 100-120.
- JANSSEN (P.), ZIVKOVIC (D.), DEMOEN (P.). — Deshydration of Amino Acides of the Amidone series. J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 4423.
- DE JONGH (DK) et Van PROOSDIJ-HARTZEMA (E.G.). — Le 2-2-diphenyl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine (R 875). Essais préliminaires en clinique chirurgicale. Anesthésie-Analgésie, 1957, 14, 51-63.
- DE JONGH (D.K.) et Van PROOSDIJ-HARTZEMA (E.G.). — Pharmacology of dextro 2-2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine. J. Pharm. et Pharmacol., 1957, 9, 730-738.
- Von KAPFERER (J.M.). — Dextromoramid und Haloperidol als Hilfsmittel für die Allgemeinnarkose. Der Anaesthetist, 1961, 10, 101-104.
- LANGERON (L.), PAGET (M.), VINCENT (G.). — Etude préliminaire sur les effets cliniques et biologiques du Palfium (R 875). Journal des Sciences Médicales de Lille. Janv., 1958, 3, 12.
- LARA (F. de). — Apreciaciones criticas y experiencia propia sobre la Dextromoramida (R 875). La Prensa Medica Argentina, 1959, 46, 649.

- LASAGNA (L.), KORNFIELD (Th. de), SAFAR (P.). — A clinical trial of dextromoramide R 875. *J. Chron. Dis.*, 1958, 8, 689-693.
- LAZORTHES (G.), CAMPAN (L.). — La perception et les réactions douloureuses. *Anesth. Analg.*, 1959, 16, 80-92.
- LEAR (E.), TADEO (J.), CHIRON (E.), OUA (V.), TRINIDAD (C.C.), PALIN (J.M.). — A new synthetic analgesic *Anesthesia and Analgesia*, 1958, 37, 293.
- LISCIA (G.). — Le R 875 Palfium. *Revue générale et Essais thérapeutiques. Documentation médicale Maroc*, févr., 1958, 20.
- MALATERRE (M.). — Un nouveau neuroplégique, le Ro 40-403. *Association au Pyrrolamidol. Thèse Montpellier*, 1961.
- MARDONES (J.). — Dextromoramide R 875. *Revista medica de Chili*, 1959, 8, 7-48.
- MENNUI (R.). — Le R 875 Palfium en tant que co-adjutant de l'anesthésie. *Hôp. Rénus de Naples. Hôp. Cardarelli. 15^e di. Chirurg. Prof. Di Genaro. Cultura Medica*, 1959, 11.
- MONGIN (Md.). — Le R 875 Palfium. *Marseille médical*, 1958, 5, 423-428.
- MUNDELEER (P.). — Anesthésie sans barbituriques : la neuroleptanalgesie. *10^e Congrès de la société Française d'anesthésie et d'analgesie, Lyon*, 1959. *Anesth. et Analg.*, 1959, 16, 1022.
- MUNDELEER (P.) DE CASTRO (G.). — Définition, principes, drogues, formules, avantages, problèmes. *Agressologie*, 1960, 3, numéro spécial. - La neuroleptanalgesie. *C. d'anesthésiologie*, 10, 1.
- NALDA (M.A.). — Antagonisme entre dextromoramide et acétazolamide. *Etude expérimentale (journées A.A.F., 4 oct.)*. *Agressologie*, 1962, 3-1, 163.
- NALDA (M.A.). — Effets adrénoverseurs du dextromoramide. (*Journée A.A.F., 4 oct.*). *Agressologie*, 1962, 3-1, 139.
- NAYRAC (P.), MARTIN (H.J.). — Essai de contribution à la classification du R 875 par rapport aux stupéfiants. *Faits cliniques*, 1958.

- D'ORS (J.P.). — Primeros essayos en la clinica con el R 875. *Medicamenta*, 1957, 15, 313.
- PAROLI (E.). — Recherches pharmacologiques sur le R 875. *Bulletin et actes de l'Ac. Médic. de Rome*, 1955, 3, 56.
- PETERSEN (B.). — Palfium a new analgesic. *Ugeskrift for Laeger*, 1959, 121, 341.
- PETERSEN-LASSEN. — Structure chimique et actions pharmacodynamiques de quelques analogues du thioxanthène comparés à la chlorpromazine, à la promazine et à la mépazine *Arzneimithol. Forschung Drugresearch*, 1958.
- PINTO BASTO (L.). — Un nuevo analgesico de sintesis (R 875). *J. do Med.*, 1957, 34, 59.
- PRADA (J. de). — Ensayos clinicos del R 875. *Medicamenta*, 1957, 15, 314.
- REGENT (M.), REVIL (M.). — Anesthésie générale sans narcotique ; expérimentation d'un neuroplégique le Ro 40-403. *Agressologie*, 1960, 1-3, 267-274.
- REUSE. — Considérations pharmacodynamiques au sujet des neuroleptiques. *Agressologie*, 1962, 3. N° spécial.
- RIOUX (J.). — Importance de l'analgésie dans le complexe dit anesthésie générale. Thèse Montpellier, 1959.
- ROBA (P.). — Rapport sur l'utilisation du R 875. *Recipe*, 1958, 17, 25.
- SABATHIE (M.), DANTEC (A.). — Emploi du Palfium en anesthésie. *Journal méd. Bordeaux*, 1959, 136, 1281.
- SABATHIE (M.), DANTEC (A.). — Les indications de l'emploi du Palfium comme adjuvant de l'anesthésie. (Notes préliminaires sur 170 cas). *Bordeaux chirurgical*, 1959, 2, 6469.
- SABATHIE (M.), DANTEC (A.), CASTEX (M.), GUERIN (J.), LAPOUDGE (Cl.), SEGUIN (J.). — A propos de 3.600 cas d'utilisation du Palfium associé à l'anesthésie générale ou à l'anesthésie locale. *Agressologie*, 1962, T. III n° spécial, 85-94.

- SAVY (P.). — Nouveaux analgésiques et hypnotiques. Traité de thérapeutique clinique. Addendum, 1959, 1078-1080.
- SCHMID. — Notes sur l'analgésie central R 875. Soc. méd. Strasbourg, 26-4-1958. Strasbourg médical, oct. 1958, 808.
- SCHMITT (R.). — Contribution à l'étude des méthodes neuroplégiques à dominante analgésique. Thèse, Lyon, 1961.
- SCHNEIDER (Lausanne). — Les nouveaux médicaments tranquillisants dans la pratique ambulatoire. Praxis, 1958, 14, 347.
- SCHULLER (Ed.). — Le pyrrolamidol R 875. La vie médicale, 1958, 39, 1051.
- SERRE (L.), ATISSO (M.), TEMPLE (J.P.), SERRE (M.). — Premiers résultats de l'expérimentation clinique du R 875 au centre hospitalier de Montpellier. Anesthésie, Analgésie, 1958, 15, 97-105.
- SERRE (L.), HERAIL (J.). — Sur les effets de différentes associations anesthésiques avec le Pyrrolamidol R 875. Anesthésie, Analgésie, 1958, 15, 916-924.
- SIMON (E.). — Le Pyrrolamidol R 875. Etude physico-chimique et thérapeutique. Bulletin de la Société pharmaceutique de Marseille, 1958, 7, 165.
- SIMON (E.). — Vers le confort du malade chirurgical : utilisation de quelques drogues dites tranquillisantes. Anesthésie et Analgésie, 1959, 16, 226-227.
- SOUPAULT (R.), CAROLI (J.), RENON (M.), SCHOPS (Th.), CHARBONNIER (A.). — Premiers essais en clinique humaine d'un nouvel analgésique de synthèse. Médecine et hygiène, 10 avril 1957.
- STAHLBERGER (A.). — Ein Analgetikum ohne Suchtgefahr Palfium R. 875. Praxis, 1958, 45, 1088.
- TRUCHAUD (M.). — Que faut-il entendre par puissance analgésique. Anesthésie et analgésie, 1959, 16, 103-108.
- VAILLE (C.). — A propos du dextromoramide. Supplément Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 39-42.

VEGA (R.). — Emploi du Ro 40-403 en anesthésiologie. *Dia Med. Urug.*, 1960, 27-33, 47-51.

WALLENSTEIN (S.L.), HENDE (R.W.). (Institut. Sloan Kettering de rech. sur le cancer James Ewing Hospital New-York). — Pouvoir analgésique relatif du dextromoramide par voie orale et par voie parentérale. *Pharmacology meetings arm Arbor*, 21-29 août 1958.

ZACCO (M.). — Prime osservazioni sull impiego del R 875 nuovo analgesico di sintesi. *La clinica terapeutica*, 1958, 14, 2.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	17
CHAPITRE PREMIER. — Historique	19
Essais de définition	19
CHAPITRE II. — Pharmacologie du chlorprotixène	23
Pharmacologie du dextromoramide	29
L'association chlorprotixène dextromoramide	35
CHAPITRE III. — Nos observations	41
Nos résultats per-opératoires	47
Nos résultats post-opératoires	51
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	69
